



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

**RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD: INCIDENCIA, FACTORES  
EPIDEMIOLÓGICOS, RESULTADOS DEL TRATAMIENTO Y VALIDACIÓN  
DEL ALGORITMO DE PREDICCIÓN WINROP EN EL HOSPITAL  
UNIVERSITARIO LA PAZ DURANTE EL PERIODO 2010-2012.**

TESIS DOCTORAL

**Natalia Pastora Salvador**

**Director:** Dr. D. Jesús Peralta Calvo

Madrid, Junio de 2015





**FACULTAD DE MEDICINA,  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**D. Jesús Peralta Calvo**, Profesor Asociado de Oftalmología del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid,

**CERTIFICA** que ha dirigido el trabajo titulado: “**Retinopatía de la prematuridad: incidencia, factores epidemiológicos, resultados del tratamiento y validación del algoritmo de predicción WINROP en el Hospital Universitario La Paz durante el periodo 2010-2012**”, realizado por **Natalia Pastora Salvador**. Una vez revisado, considera que reúne los requisitos necesarios para su defensa y aprobación como Tesis Doctoral, si así lo estima el Tribunal correspondiente.

Y para que conste donde proceda, firma la presente en Madrid a 8 de Junio de 2015.

El director de la Tesis Doctoral  
Fdo: Dr Jesús Peralta Calvo





## **AGRADECIMIENTOS**

Al Doctor Peralta, director de este trabajo doctoral: maestro, compañero, ejemplo y amigo. Por su incondicional fe y paciencia. Por compartir siempre sus conocimientos y sus grandes aportaciones personales a este campo altruistamente. Creo sinceramente que sin él nada de este trabajo existiría ni sería digno de contar.

Al Doctor Abelairas, Jefe de Sección del Departamento de Oftalmología Pediátrica, por dejarme ser una mínima parte de él. Por crear y creer en un lugar donde lo imposible se vuelve cotidiano, sin estridencias ni lucro. Desde la vocación y el respeto al paciente.

A los Doctores Pérez-Rodríguez y Omeñaca, en representación de todo el servicio de Neonatología del Hospital Universitario La Paz, estandarte del rigor científico y la humanidad en la Medicina.

A la Doctora Rosario Madero, por su apoyo estadístico y sus ideas para el análisis de los datos.

A todo el Departamento de Oftalmología Pediátrica del Hospital la Paz (incluido el personal administrativo, auxiliar y de enfermería) por su ayuda y paciencia, con especial mención a Dori, que minuciosamente pidió las decenas (y centenas) de historias revisadas a los archivos.

A los pacientes, por su paciencia y confianza



A Manuel y Elena, y toda mi (maravillosa) familia..

“un niño enfermo es una blasfemia que profiere la vida. Por el mal de los niños descubrimos que la vida no es noble, ni buena, ni sagrada. Casi todos los movimientos del universo son estúpidos, y el atentado contra la vida del niño es una destrucción de la única sacralidad de la existencia”.

*Mortal y Rosa*, Francisco Umbral



## **ÍNDICE**

<b>1.INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. <u>Aproximación a la retinopatía del prematuro (ROP).....</u></b>	<b>3</b>
1.1.1. Reseña histórica.....	3
1.1.2. Fisiopatología de la ROP.....	6
1.1.2.1. Vascularización retiniana normal.....	6
1.1.2.2. Patogénesis de la ROP.....	8
1.1.2.2.1.Fases de desarrollo de la ROP.....	8
1.1.2.2.2.Papel del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF).....	10
1.1.2.2.3.Papel de los factores maternos en el desarrollo de ROP (IGF-1).....	13
1.1.2.3. Historia natural de la ROP.....	14
1.1.3. Clasificación.....	15
1.1.3.1. Localización.....	15
1.1.3.2. Grados.....	17
1.1.3.3. Extensión.....	21
1.1.3.4. Otros elementos.....	21
1.1.3.4.1. Enfermedad plus.....	21
1.1.3.4.2. Enfermedad preplus.....	21
1.1.3.4.3. Forma Agresiva Posterior (AP-ROP).....	21
1.1.3.4.4. Enfermedad preumbral.....	22
1.1.3.4.5. Enfermedad umbral.....	22
1.1.3.4.6. Afectación macular.....	23
<b>1.2. <u>Epidemiología.....</u></b>	<b>24</b>
1.2.1. Incidencia de ROP.....	24
1.2.2. Incidencia de ROP grave.....	27
<b>1.3. <u>Factores de riesgo.....</u></b>	<b>32</b>
1.3.1. Bajo peso/inmadurez.....	32
1.3.2. Oxigenoterapia.....	34
1.3.3. Iluminación retiniana.....	40
1.3.4. Otros factores.....	41
1.3.4.1. Esteroides.....	41
1.3.4.2. Vitamina E.....	41

1.4. Protocolos de cribado.....	43
1.4.1. Objetivo de los protocolos de cribado.....	43
1.4.2. Guías clínicas de cribado: inicio, metodología, revisiones e indicación de tratamiento.....	44
1.4.2.1. Recomendaciones en Estados Unidos.....	44
1.4.2.1.1. Indicaciones.....	45
1.4.2.1.2. Inicio de los exámenes oftalmológicos.....	45
1.4.2.1.3. Esquema de las revisiones.....	45
1.4.2.1.4. Finalización de las revisiones.....	47
1.4.2.2. Recomendaciones en Reino Unido.....	47
1.4.2.2.1. Indicaciones.....	48
1.4.2.2.2. Inicio de los exámenes oftalmológicos.....	48
1.4.2.2.3. Esquema de las revisiones.....	48
1.4.2.2.4. Finalización de las revisiones.....	49
1.4.2.2.5. Metodología del examen oftalmológico.....	49
1.4.2.3. Recomendaciones en España.....	50
1.4.2.3.1. Indicaciones.....	50
1.4.2.3.2. Inicio de los exámenes oftalmológicos.....	50
1.4.2.3.3. Esquema de revisiones.....	51
1.4.2.3.4. Finalización de las revisiones.....	52
1.4.2.3.5. Metodología del examen oftalmológico.....	53
1.4.2.4. Protocolo de cribado en el Hospital Universitario La Paz desde el año 2010.....	55
1.4.2.4.1. Indicaciones.....	55
1.4.2.4.2. Inicio de los exámenes y esquema de revisiones.....	55
1.4.2.4.3. Metodología del examen oftalmológico.....	56
1.5. Refinamiento de los protocolos de cribado.....	59
1.5.1. Modelos de predicción del riesgo de retinopatía avanzada.....	59
1.5.2. Niveles séricos de IGF-1 y modelos de predicción.....	60
1.5.3. Modelo WINROP.....	60
1.5.4. Otros modelos.....	62
1.6. Tratamiento de la ROP.....	63
1.6.1. Objetivos.....	64

1.6.2. Indicaciones.....	64
1.6.2.1. Indicaciones en el Hospital Universitario La Paz.....	65
1.6.3. Procedimientos.....	66
1.6.3.1. Crioterapia.....	66
1.6.3.1.1. Precedentes históricos.....	66
1.6.3.1.2. Consideraciones preoperatorias.....	67
1.6.3.1.2.1. Anestesia.....	67
1.6.3.1.2.2. Midriasis.....	68
1.6.3.1.3. Metodología de la crioterapia.....	68
1.6.3.1.3.1. Instrumental.....	68
1.6.3.1.3.2. Técnica.....	68
1.6.3.1.4. Resultados.....	69
1.6.3.1.5. Complicaciones.....	71
1.6.3.2. Fotocoagulación.....	71
1.6.3.2.1. Precedentes históricos.....	71
1.6.3.2.2. Consideraciones preoperatorias.....	72
1.6.3.2.2.1. Anestesia.....	72
1.6.2.2.2.2. Midriasis.....	73
1.6.3.2.3. Metodología de la fotocoagulación.....	73
1.6.3.2.3.1. Instrumental.....	73
1.6.3.2.3.2. Técnica.....	73
1.6.3.2.4. Resultados.....	74
1.6.3.2.5. Complicaciones.....	74
1.6.3.2.6. Metodología de tratamiento láser en el Hospital Universitario La Paz.....	75
1.6.3.2.6.1. Consideraciones previas al tratamiento.....	75
1.6.3.2.6.2. Procedimiento.....	76
1.6.3.3. Fármacos antiangiogénicos.....	77
1.6.3.3.1. Precedentes históricos.....	77
1.6.3.3.2. Consideraciones preoperatorias.....	77
1.6.3.3.2.1. Anestesia.....	77
1.6.3.3.2.2. Midriasis.....	77
1.6.3.3.3. Metodología de la inyección intravítrea.....	77
1.6.3.3.3.1. Instrumental.....	77
1.6.3.3.3.2. Técnica.....	78

1.6.3.3.4. Resultados.....	78
1.6.3.3.5. Complicaciones.....	80
1.6.3.4. Indicaciones de retratamiento.....	80
1.6.3.4.1. Indicaciones de retratamiento en el Hospital Universitario La Paz.....	81
1.6.3.5. Resultado anatómico desfavorable.....	81
1.6.3.6. Tratamiento quirúrgico.....	82
1.6.3.6.1. Precedentes históricos.....	82
1.6.3.6.2. Consideraciones preoperatorias.....	83
1.6.3.6.2.1. Anestesia.....	83
1.6.3.6.2.2. Midriasis.....	83
1.6.3.6.3. Metodología de la cirugía.....	83
1.6.3.6.3.1. Instrumental.....	83
1.6.3.6.3.2. Técnica.....	84
1.6.3.6.4. Resultados.....	85
1.6.3.6.4.1. Grado 4 A.....	85
1.6.3.6.4.2. Grado 4 B.....	87
1.6.3.6.4.3. Grado 5.....	88
1.6.3.6.5. Complicaciones.....	90
<b>2. HIPÓTESIS PRINCIPAL Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....</b>	<b>91</b>
2.1 Hipótesis principal.....	93
2.2. Objetivos del estudio.....	94
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>111</b>
3.1. Tipo de estudio.....	97
3.2. Período de estudio.....	97
3.3. Pacientes.....	97
3.3.1. Caracterización demográfica y clínica de la muestra.....	98
3.3.2. Evaluación de la retinopatía del prematuro.....	100
3.3.3. Estudio de los casos con ROP grave.....	102
3.3.4. Validación de la herramienta WINROP.....	103



3.3.4.1. Criterios de inclusión y exclusión.....	103
3.3.4.2. Análisis con los métodos A y B.....	104
3.4. Análisis estadístico.....	105
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>107</b>
4.1. Caracterización demográfica y clínica de la muestra.....	109
4.1.1. Peso al nacimiento.....	111
4.1.2. Edad gestacional al nacimiento.....	111
4.1.3. Test de Apgar al minuto 1 y 5.....	111
4.1.4. Gestación única o múltiple.....	112
4.1.5. Bajo peso para la edad gestacional al nacimiento.....	113
4.1.6. Maduración antenatal con corticoides.....	113
4.1.7. Presencia y/o grado de daño neurológico..	114
4.1.8. Presencia y requerimiento de tratamiento de DAP.....	115
4.1.9. Número de transfusiones.....	116
4.1.10. Duración de la ventilación asistida.....	116
4.1.11. Infección perinatal documentada microbiológicamente.....	116
4.1.12. Enterocolitis necrotizante.....	117
4.1.13. Duración de la nutrición parenteral.....	118
4.1.14. Distribución de pacientes por grupos de peso al y edad gestacional al nacimiento.....	121
4.1.14.1. Distribución de pacientes por peso al nacimiento.....	121
4.1.14.2. Distribución de pacientes por edad gestacional al nacimiento.....	121
4.2. Evaluación de la retinopatía del prematuro .....	122
4.2.1. Características generales de la ROP en la muestra.....	122
4.2.1.1. Criterios de cribado cumplidos.....	122
4.2.1.2. Edad gestacional al inicio de las revisiones oftalmológicas...	123
4.2.1.3. Número medio de exploraciones oftalmológicas por paciente.....	123
4.2.1.4. Edad gestacional media al desarrollo del máximo grado de ROP en los pacientes con cualquier grado de ROP.....	124
4.2.1.5. Zona retiniana más posterior en que se desarrolló la ROP en	

los pacientes con cualquier grado de ROP.....	124
4.2.2. Incidencia de ROP.....	125
4.2.2.1. Incidencia de los distintos grados de ROP.....	125
4.2.2.2. Incidencia de la gravedad de la ROP.....	126
4.2.2.3. Distribución de los grados y gravedad de ROP por grupos de peso y edad gestacional al nacimiento.....	128
4.2.2.3.1. Comparación del peso y edad gestacional al nacimiento en los distintos grupos de gravedad y los grados de ROP.....	136
4.2.2.4. Correlación de los factores perinatales con la gravedad y los grados de ROP.....	136
4.2.2.5. Correlación del número de exploraciones de fondo de ojo con los grados y grupos de gravedad de ROP.....	139
<u>4.3. Estudio del grupo con ROP grave.....</u>	<u>140</u>
4.3.1. Caracterización demográfica y clínica en relación a los pacientes sin ROP grave.....	140
4.3.1.1. Población.....	140
4.3.1.2. Variables demográficas principales comparadas con los pacientes sin ROP grave.....	140
4.3.1.2.1. Peso al nacimiento.....	140
4.3.1.2.2. Edad gestacional al nacimiento.....	141
4.3.1.2.3. Test de Apgar al minuto 1 y 5.....	141
4.3.1.2.4. Bajo peso al nacimiento para la edad gestacional...	143
4.3.1.2.5. Maduración antenatal con corticoides.....	143
4.3.1.2.6. Presencia y/o grado de daño neurológico por ecografía.....	144
4.3.1.2.7. Presencia y requerimiento de tratamiento quirúrgico de DAP. ....	145
4.3.1.2.8. Número de transfusiones.....	147
4.3.1.2.9. Duración de la ventilación asistida.....	148
4.3.1.2.10. Infección perinatal documentada microbiológicamente.....	149
4.3.1.2.11. Enterocolitis necrotizante.....	150
4.3.1.2.12. Duración de la nutrición parenteral.....	151

4.3.1.3. Distribución del peso y edad gestacional al nacimiento en los pacientes con y sin ROP grave.....	152
4.3.1.4. Características clínicas de la ROP grave.....	154
4.3.1.4.1. Edad gestacional en el momento del diagnóstico de ROP grave.....	154
4.3.1.4.2. Distribución de la ROP grave por zonas.....	154
4.3.1.4.3. Distribución de la ROP Tipo 1 por grados.....	155
4.3.1.4.4. Número de tratamientos (sesiones ) y número de impactos de láser por ojo.....	156
4.3.1.4.5. Resultados anatómicos favorables y desfavorables.....	157
4.3.1.5. Análisis de regresión logística.....	158
<b>4.4. Validación del algoritmo WINROP.....</b>	<b>161</b>
4.4.1. Tamaño muestral.....	161
4.4.2. Número y porcentaje de alarmas de alto riesgo con el método A y el método B de análisis.....	163
4.4.3. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para los métodos de análisis A y B.....	166
4.4.4. Resultados de los análisis con el método A y B en el grupo de ROP grave.....	167
<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>169</b>
<b>5.1. Características demográficas y clínicas de la muestra.....</b>	<b>171</b>
5.1.1. Peso y edad gestacional al nacimiento.....	172
5.1.1.1. Distribución de pacientes por grupos de peso y edad gestacional al nacimiento.....	172
5.1.2. Otras características demográficas y clínicas de la muestra.....	172
<b>5.2. Estudio de la ROP.....</b>	<b>173</b>
5.2.1. Correlación de los factores demográficos y perinatales con la aparición de ROP.....	173
5.2.2. Validez de los vigentes criterios de cribado de ROP en el centro.....	175
5.2.3. Edad gestacional al inicio de las exploraciones oftalmológicas y número de revisiones.....	176
5.2.4. Zona retiniana de desarrollo del máximo grado de ROP.....	176

5.2.5. Incidencia de ROP.....	177
5.2.5.1. Incidencia de cualquier grado de ROP.....	177
5.2.5.2. Incidencia de ROP grave.....	178
5.2.5.3. Incidencia de grados y gravedad de ROP por grupos de EG y peso al nacimiento.....	184
5.3 Estudio del grupo con ROP grave.....	188
5.3.1. Población.....	188
5.3.2. Características demográficas y clínicas.....	189
5.3.3. Correlación de factores perinatales y desarrollo de ROP grave.....	191
5.3.4. Distribución de la ROP grave por zonas.....	191
5.3.5. Número de tratamientos (sesiones).....	192
5.3.6. Resultados anatómicos favorables y desfavorables en el grupo tratado.....	192
5.4. Validación del algoritmo WINROP.....	193
5.4.1. Problema del tamaño muestral.....	194
5.4.2. Número y porcentaje de alarmas de alto riesgo con el método A y B, y momento de su generación.....	195
5.4.3. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para los métodos A y B.....	196
5.4.4. Resultados de la aplicación de la herramienta WINROP a nuestra cohorte en relación con otras poblaciones.....	196
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>201</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>205</b>

# **1. INTRODUCCIÓN**



### 1.1. Aproximación a la retinopatía del prematuro

La retinopatía del prematuro (Retinopathy Of Prematurity, ROP) es una vitreorretinopatía proliferativa periférica que acontece en niños pretérminos (1). Su etiopatogenia aún no se conoce exactamente, pero se cree que posee un origen multifactorial. En esta enfermedad, un fallo en el correcto desarrollo de la vasculatura retiniana puede conducir a devastadoras consecuencias visuales (2, 3).

#### 1.1.1. Reseña histórica

En el año 1942 Theodore L. Terry describe por primera vez esta enfermedad, observada desde principios de los años 40, cuando los avances médico-tecnológicos permiten la supervivencia de niños prematuros (4). El doctor Harry Messenger acuñó el término “*Fibroplasia Retrolental*”, nomenclatura bajo la cual se designaría esta enfermedad por más de 40 años (5, 6). Por error, inicialmente se creyó que la ROP estaba en relación con la persistencia de la vasculatura fetal, dado que los casos que se reconocían se encontraban ya en un estadio cicatrizal.

A finales de los años 40, Owens y Owens presentan la primera serie de casos en que se observa la ROP en su fase aguda, la enfermedad como hoy la conocemos (7). Este hecho permitió desvincular la ROP de la persistencia de la vasculatura fetal, y asumir que se trataba de una enfermedad adquirida, progresiva, y vinculada a la prematuridad.

Entre los años 40 y 50, con motivo del uso sin restricción del oxígeno para aumentar la supervivencia de los pretérminos, se produce una “epidemia” de

ROP. Las diferencias en la incidencia de ROP entre hospitales con diferentes concentraciones de oxígeno sugieren la correlación de la ROP y el oxígeno suplementario inspirado (8, 9). Esto dio lugar al primero de múltiples ensayos clínicos multicéntricos aleatorizados en el contexto de la ROP. El National Cooperative Study corroboró la relación del oxígeno con la ROP (10, 11). Con motivo de estos hallazgos, surge la primera medida terapéutica contra la ROP: la restricción de oxígeno. Esta medida redujo la incidencia de ROP, pero se apreció un incremento en la incidencia de daño cerebral, daño pulmonar y mortalidad (12).

Desde los años 70 se evidencia que el oxígeno no es el único factor implicado en el desarrollo de ROP, considerándose implicados otros factores como la inmadurez, el déficit de vitamina E, la exposición a la luz, la anemia, la hipoxia, la hiperoxia, la hipercarbía, el uso de surfactante o la sepsis, entre otros (12-21).

En 1984 se propone la Clasificación Internacional de la Retinopatía del Prematuro (International Classification of Retinopathy Of Prematurity, ICROP), lo que supone la unificación clínica y terminológica de la ROP aguda que permitirá crear un frente común de avance en el conocimiento de esta enfermedad (22). Tres años después, el mismo grupo añade una clasificación de los estadios cicatrizales (23), y cerca de 20 años después, en 2005, se realiza una revisión que mantiene la mayor parte de los elementos originales, añadiendo algunos conceptos nuevos e importantes derivados de los múltiples ensayos clínicos aleatorizados que se habían llevado a cabo (24).



Entre los “hitos” más importantes derivados de estos estudios, cabe destacar la reducción en el porcentaje de grados terminales de la enfermedad con la interdicción de la crioterapia (25). Posteriormente, el tratamiento precoz de la retinopatía con láser (terapia ablativa menos traumática que la crioterapia), logró una mayor reducción en el porcentaje de resultados anatómicos y visuales adversos (26).

En el estudio CRYO-ROP (CRYOtherapy for Retinopathy Of Prematurity), se definió (arbitariamente) como enfermedad umbral aquel grado de retinopatía con la misma probabilidad de evolución a un resultado desfavorable que a la regresión espontánea. Este riesgo teórico del 50%, se comprobó que no era tal para la enfermedad umbral de las zonas más posteriores (25). Por este motivo, y por la efectividad del tratamiento, posteriormente en el estudio ETROP (Early Treatment Of Retinopathy Of Prematurity) se reevaluó el momento de tratamiento, definiéndose la enfermedad preumbral de alto riesgo (o Tipo 1) como aquella con una probabilidad de al menos el 15% de evolucionar a un resultado desfavorable (26). Este estudio obtuvo menos resultados desfavorables, por lo que el tratamiento láser precoz (en estadio preumbral), es actualmente la opción terapéutica más razonable.

En los últimos años, la profundización en el conocimiento de la fisiopatología de la ROP ha derivado en el abordaje farmacológico de la enfermedad (27), y ha permitido el desarrollo de sistemas predictivos para el refinamiento de los protocolos de despistaje y tratamiento (28).

### 1.1.2. Fisiopatología de la ROP

La ROP es una enfermedad en la que interactúan factores ambientales extrauterinos, factores inherentes a la retina y, probablemente, otros muchos factores, como los genéticos (29). La patogenia de la ROP empieza con el nacimiento prematuro, siendo un proceso patológico que se intercala en el desarrollo embriológico normal de la retina inmadura. Por ello, existe una correlación en el desarrollo de retinopatía y la edad gestacional (EG) (30).

#### 1.1.2.1. Vascularización retiniana normal

En el ser humano, la vascularización retiniana se desarrolla casi enteramente en útero, completándose aproximadamente entre la 36 y 40 semana de edad gestacional (SEG). El desarrollo vascular se basa fundamentalmente en dos procesos (8, 29-31). El primero de ellos, llamado **vasculogénesis**, supone la creación *de novo*, de una estructura para el ulterior desarrollo de los plexos vasculares retinianos superficiales. A la 12 SEG aproximadamente, los precursores vasculares mesenquimales emanan desde la arteria hialoidea, en torno al disco óptico, y migran hacia la periferia en lo que serán las futuras grandes arcadas vasculares (8, 32, 33). La vascularización progresa hasta alcanzar la *ora serrata* nasal en torno a la 35 SEG (entre la 31 y la 40 SEG, aproximadamente) y la *ora serrata* temporal entre la 39 y la 41 SEG, aproximadamente. En las zonas inmediatamente posteriores al borde de avance, estas células mesenquimales se van agregando para formar cordones vasculares. Alrededor de la 20 SEG, ya pueden detectarse eritrocitos en estos cordones. Estos precursores no migran sobre lo que será la futura fovea. Para

la 21 SEG, estos elementos precursores ya no se detectan, considerándose así completada la fase de vasculogénesis (32).

Los precursores astrocíticos retinianos también se detectan para la semana 12 de EG, y también migran periféricamente desde el nervio óptico. Alrededor de la semana 26 de EG, los astrocitos ya maduros se extienden hasta la retina periférica. Estas células envuelven los vasos, contribuyendo así a la formación de la barrera hemato-retiniana (33).

El segundo mecanismo de vascularización se denomina **angiogénesis**, supone el desarrollo de nuevos vasos desde los ya existentes (por ramificación), y se inicia alrededor de la 18 SEG (32). De este mecanismo surgen los vasos perifoveales, los vasos periféricos, el plexo vascular retiniano profundo, el sistema capilar y los vasos radiales peripapilares (8). La angiogénesis implica la degradación de la matriz extracelular, la migración de las células endoteliales que forman los nuevos capilares y la proliferación de las células endoteliales que unen los vasos originales con las ramificaciones (34). Se cree que la angiogénesis está dirigida por la “hipoxia fisiológica” de la retina en desarrollo.

Hasta la semana 28 de gestación, las demandas metabólicas retinianas son bajas, y es suficiente el aporte nutritivo que la retina recibe por difusión desde la circulación coroidea (29, 32, 35, 36). Pero a partir de las semanas 28 a 32 de EG, la actividad celular y las demandas metabólicas desbordan estos aportes coroides, y se hace necesaria la circulación retiniana. El desarrollo de esta circulación se encuentra bajo un delicado control de muchos factores, entre los que destacan el factor de crecimiento endotelial vascular (Vascular Endothelial

Growth Factor, VEGF), el factor de crecimiento insulinoide 1 (Insulin-like Growth Factor-1, IGF-1), el factor de crecimiento básico fibroblástico (basic Fibroblastic Growth Factor, b-FGF), y el factor de crecimiento transformador (Transforming Growth Factor, TGF) (37-39).

#### 1.1.2.2. Patogénesis de la ROP

##### 1.1.2.2.1. Fases de desarrollo de la ROP

La ROP se desarrolla en 2 fases, conocidas como fase de vasoconstricción y fase de vasoproliferación.

A partir de la semana 28, los fotorreceptores comienzan a funcionar, aumentando las demandas metabólicas retinianas. Esto provoca una isquemia relativa con secreción local de factores vasoactivos que guiarán la formación de los vasos retinianos (32).

El nacimiento prematuro supone para la retina el paso brusco de la situación hipóxica intrauterina a una situación hiperóxica extrauterina. Además, el aporte de IGF-1 desde la placenta y el líquido amniótico cesa bruscamente con el nacimiento, con importante repercusión, como luego veremos (40). La circulación fetal pasa de una oxigenación placentaria a la pulmonar. El oxígeno externo suplementario aumenta la eficiencia de la transferencia de oxígeno pulmonar. Al nacimiento prematuro, la retina aún presenta una baja tasa metabólica, y su consumo de oxígeno es reducido. Así, se produce una alta tensión tisular de oxígeno en la retina (hiperoxia relativa) que inhibe la

expresión de los factores angiogénicos derivados de la hipoxia fisiológica, cesando el desarrollo vascular y produciéndose la constricción y retracción de los vasos ya existentes (39). Así, se produce la fase I de la ROP: la fase de **vasoconstricción**. Esta fase sucede en torno a la 30-32 SEG, y supone la detención de la fase de **angiogénesis** (33, 41).

En una fase posterior, la mayores demandas metabólicas de la retina avascular provocan una hipoxia localizada (periférica) que estimula el crecimiento de nuevos vasos. La reducción del intercambio alveolar de oxígeno (por la enfermedad respiratoria del prematuro), la insuficiente (o incompleta) vascularización retiniana y las crecientes demandas metabólicas de la retina ya funcionante, en conjunto, provocan un estado de hipoxia retiniana relativa. Esto estimula una sobreexpresión de los factores derivados de la hipoxia que estimulan una **vasoproliferación** aberrante en la unión de la retina ya vascularizada con la retina avascular. Esta segunda fase, la más característica de la ROP aguda, se desarrolla alrededor de la 32-34 SEG (38, 39, 42) (figura 1).

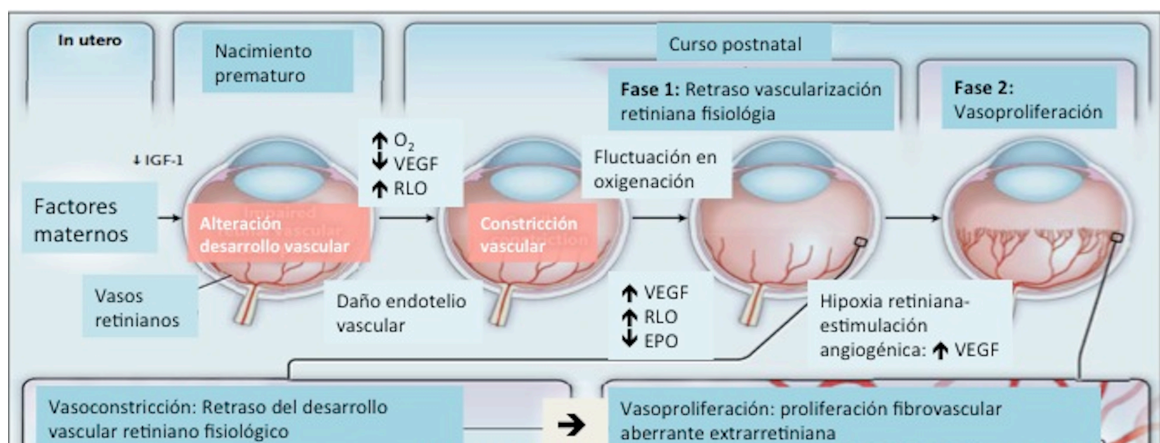


Figura 1: Representación esquemática de la vascularización retiniana fisiológica y las fases de desarrollo de ROP, en relación con los eventos

postnatales. Inicialmente, el aporte de oxígeno externo junto a las bajas demandas metabólicas retinianas conducen a un estado de hiperoxia relativa que inhibe los factores vasoactivos, dando lugar a la fase de vasoconstricción. Posteriormente, las alteraciones en la oxigenación y las mayores demandas metabólicas retinianas conducen a una hipoxia relativa con estimulación de los factores angiogénicos que favorecen la neovascularización extrarretiniana aberrante. IGF-1: factor de crecimiento insulinoide 1, VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular, RLO: radicales libres de oxígeno.

#### 1.1.2.2.2. Papel del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)

El VEGF es una proteína de señalización que estimula la vasculogénesis y la angiogénesis (43, 44). Su función fisiológica es la creación de nuevos vasos sanguíneos durante el desarrollo embrionario, de neovasos en los tejidos dañados como el músculo tras el ejercicio, y de la circulación colateral en situaciones de oclusión vascular (45-47). Cuando se sobreexpresa, puede contribuir a una situación patológica, como en las neoplasias (48).

El VEGF es el factor director tanto del desarrollo vascular retiniano como de la angiogénesis patológica (35,36). También se comporta como agente neuroprotector de las neuronas retinianas, y es necesario para el desarrollo de otros órganos como el riñón, cerebro, o pulmones (49, 50).

Forma parte de la familia de los factores de crecimiento con cistina. La familia del VEGF en los mamíferos tiene 5 miembros: el VEGF-A, el factor de crecimiento placentario (Placenta Growth Factor, PGF), el VEGF-B, el VEGF-C,

y el VEGF-D. El VEGF-A se descubrió primero, y se suele designar habitualmente como VEGF (51, 52).

La actividad del VEGF es mayoritaria en las células vasculares endoteliales, pero también tiene efecto en otras muchas estirpes celulares como los monocitos/macrófagos, neuronas (52), células tumorales o las células epiteliales renales. Se ha demostrado que estimula la mitosis y la migración endotelial, es vasodilatador y aumenta la permeabilidad microvascular (53).

Hay varias isoformas de VEGF, que derivan de la unión alternativa del ARN mensajero del gen del VEGF, compuesto por 8 exones. Fundamentalmente se trata del VEGF<sub>165</sub>, VEGF<sub>120</sub> y VEGF<sub>188</sub> (54). Algunas de ellas tienen efectos angiogénicos, otras anti-angiogénicos, e incluso algunas neurogénicos.

Todos los miembros de la familia del VEGF estimulan receptores tirosina quinasa (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor, VEGFR) en la superficie celular, causando su dimerización y activación a través de la transfosforilación (55).

El receptor 2 del VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2, VEGFR2) se activa en la angiogénesis patológica. El receptor 1 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1, VEGFR1) puede tener acción angiogénica, pero una VEGF con más afinidad que VEGFR2, y así actúa como retardador del efecto del VEGFR2 (57).

Algunas de estas formas son secretadas a vítreo, mientras que otras crean un gradiente intracelular (58). Se ha visto que la concentración en vítreo es 10 veces menor que en la retina, incluso en las neovascularizaciones vítreas

patológicas, aunque estas medidas son complejas y se considera que pueden estar sesgadas. En modelos animales se ha visto que varios factores pueden modular la creación de las isoformas de VEGF (59). Las fluctuaciones en el oxígeno externo pueden provocar un aumento de la isoforma VEGF<sub>165</sub>, mientras que la hipoxia aumentaría el VEGF<sub>120</sub> (60). Por ello, se postula que el VEGF<sub>165</sub>, a través del VEGFR2, puede estar implicado en la neovascularización patológica, mientras que el VEGF<sub>120</sub> y el VEGF<sub>188</sub> podrían estar asociados con el desarrollo vascular fisiológico. Esta vía (VEGF-VEGFR2) se ha estudiado en modelos experimentales de ROP (30, 59, 61).

La inhibición del VEGFR2 a ciertas dosis puede inhibir la neovascularización extrarretiniana sin inhibir el desarrollo vascular retiniano fisiológico (61). El modelo *knock out* de VEGFR1 produce una sobreactivación del VEGFR2, causando una angiogénesis aberrante similar a la neovascularización extrarretiniana. Este proceso puede ser controlado o revertido con la reducción de la activación del VEGFR2, mediante un atrapador del VEGF (62).

Otros estudios han mostrado que la sobreactivación del VEGFR2 en las células endoteliales en división puede producir que estas crezcan fuera del plano de la retina de una forma parecida a la ocurrida en la neovascularización patológica, mientras que la inhibición del VEGFR2 permite una vascularización intrarretiniana ordenada (63). También se ha demostrado que los anticuerpos anti VEGF<sub>165</sub> reducen la tortuosidad arteriolar en modelos animales (62).

Los agentes anti-VEGF han probado que reducen la angiogénesis aberrante en modelos experimentales y en ensayos clínicos para la degeneración macular asociada a la edad y la retinopatía diabética. Posteriormente, se desarrolló el



ensayo clínico BEAT-ROP (Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity) donde se ha probado su eficacia en la ROP (27).

#### 1.1.2.2.3. Papel de los factores maternos en el desarrollo de ROP:

##### factor de crecimiento insulinoide-1 (IGF-1)

El IGF-1 es un polipéptido implicado en el crecimiento fetal; los niveles séricos de IGF-1 en la madre y en el feto se incrementan a lo largo de la gestación. En los niños pretérminos, se produce un déficit brusco y precoz del aporte de IGF-1 procedente de la placenta y el líquido amniótico (40). El IGF-1 tiene un papel significativo en el desarrollo tanto de la vascularización retiniana fisiológica como de la vasoproliferación de la ROP. Y por ello se postula que el IGF-1, junto con la edad gestacional y el bajo peso al nacimiento, puede ser uno de los factores de riesgo más importantes asociados al desarrollo de ROP (65). Por una parte, es un factor permisivo en la acción de la hormona del crecimiento (Growth Hormone, GH) y del VEGF en la angiogénesis retiniana normal. En los pacientes con alteraciones genéticas en el eje GH/IGF-1, se produce una vascularización retiniana deficiente (66). En modelos experimentales con inactivación del gen del IGF-1, no se produce un crecimiento vascular retiniano normal. Sin embargo, los niveles de VEGF en estos animales son normales.

A su vez, la GH y el VEGF son factores implicados en la fase vasoproliferativa de la ROP. En esta fase, el pretérmino empieza a producir IGF-1 endógeno, con lo que se produce una elevación súbita de los niveles de IGF-1 que favorecen la vasoproliferación mediada por el VEGF. Así, el IGF-1 tiene un período crítico en que su reestablecimiento puede prevenir la pérdida vascular

normal, pero posteriormente puede estimular el crecimiento de neovasos aberrantes que se da en la fase vasoproliferativa de la ROP (42, 66).

#### 1.1.2.3. Historia natural de la ROP

El estudio de la historia natural de la ROP ha proporcionado información acerca de los factores de riesgo, el momento de aparición y la progresión de la enfermedad. La primera cuestión importante en la historia natural de la ROP es la fuerte asociación del riesgo de desarrollar ROP con la EG y el peso al nacimiento. La ROP es dos veces más frecuente en niños con peso al nacimiento (PN) menor de 750 gr (81.6%) que en los de 1000 a 1250 gr. Incluso más significativo, estos dos grupos tienen una diferencia de 7 veces en la incidencia de ROP umbral. Estas diferencias se mantienen cuando la estratificación se realiza de acuerdo con la EG (67).

Sin embargo, el conocimiento más significativo en la historia natural de la ROP es probablemente la correlación del momento de aparición y progresión de la enfermedad con la edad gestacional. El momento de desarrollo de la ROP está condicionado por factores intrínsecos al desarrollo vascular retiniano. Así, los niños con menor EG al nacimiento tardan más tiempo en desarrollar la ROP, y los prematuros con mayor EG al nacer la desarrollan antes. De esta forma, la enfermedad preumbral de alto riesgo se desarrolla en torno a las 36 SEG de media y la enfermedad umbral a las 37 SEG, independientemente de la EG al nacimiento. Y es por ello que la edad gestacional (y no la postnatal) se correlaciona mejor con el desarrollo de ROP.

Esta información, lógicamente, resulta muy importante para diseñar los protocolos de cribado.

### 1.1.3. Clasificación

Tres publicaciones innovadoras del Comité Internacional para la Clasificación de la Retinopatía de la Prematuridad (ICROP) aportaron una necesaria unificación del lenguaje que designaba esta enfermedad. La publicación de 1984 clasificaba la enfermedad aguda en base a los hallazgos retinianos y su localización en la retina (22). La clasificación actualmente utilizada corresponde a la actualización presentada en 2005, donde se añadieron los últimos conceptos (24).

A la hora de designar la ROP, se valoran tres factores: la localización, la extensión y la los grados de enfermedad. La localización es especialmente crítica en relación con la potencial gravedad de la enfermedad (una localización más posterior confiere mayor gravedad al cuadro).

#### 1.1.3.1. Localización

Se definen tres zonas circulares concéntricas que toman como centro el disco óptico.

- a. La **zona I** corresponde a un círculo interno con un radio definido por dos veces la distancia fovea- papila, centrada en papila.
- b. La **zona II** corresponde a un área anular concéntrica que abarca desde el borde externo (anterior) de la zona I hasta la *ora serrata* nasal y el ecuador temporal.
- c. La **zona III** comprende el creciente retiniano temporal existente entre el borde externo de la zona II hasta la *ora serrata* temporal.

El estudio ETROP evidenció que la ROP situada en la zona II posterior, definida esta como el área correspondiente a la mitad posterior de la zona II (círculo con un radio de tres veces la distancia fóvea-papila centrado en papila) tenía un comportamiento similar a la ROP situada en la zona I, por lo que la división anatómica de la zona II en zona II posterior y zona II anterior es clínicamente relevante (68) (Figura 2).

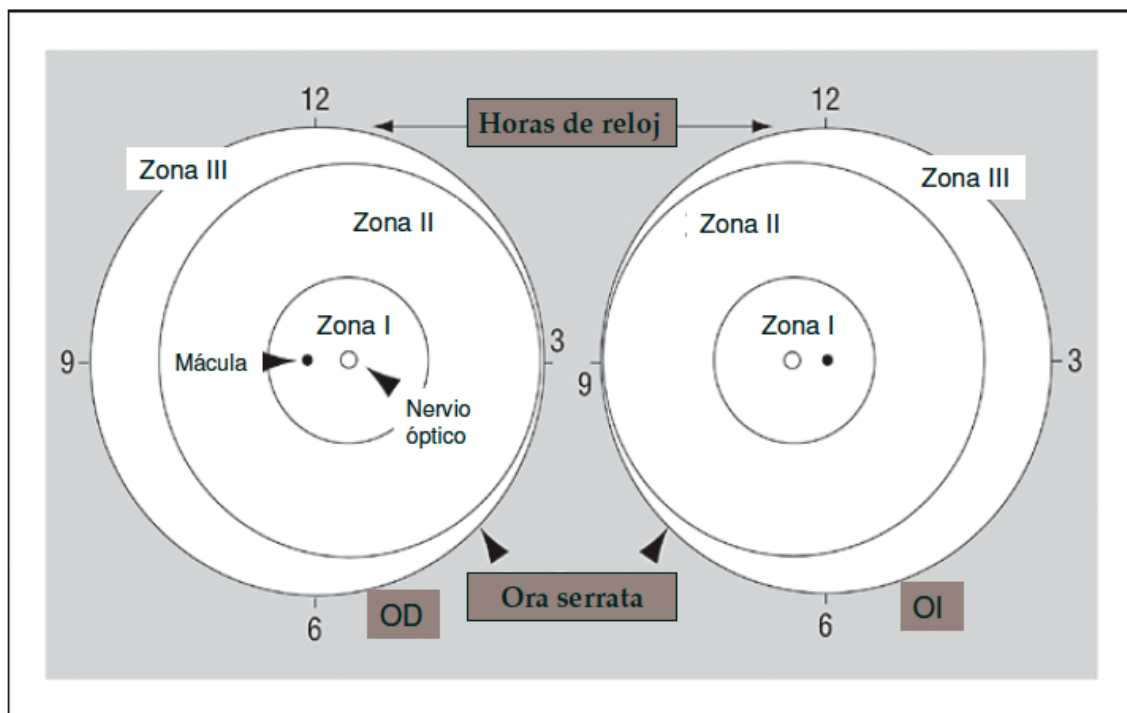


Figura 2. Localización de la ROP. La zona I se sitúa posteriormente, centrada en papila y determinada por un radio de dos veces la distancia papila-fóvea. La zona II se sitúa externamente a la zona I, alcanzando la *ora serrata* en la zona nasal. La zona III comprende el creciente de retina temporal residual externo a la zona II. La zona II se divide en la zona II anterior y posterior por un círculo centrado en papila con un radio de tres veces la distancia mácula-papila.

#### 1.1.3.2. Grados

Se denominan como grados o estadios de la enfermedad.

- **Grado 1:** línea de demarcación que separa la retina avascular de la vascularizada, correspondiendo por tanto a la línea de avance de la vasculatura. Esta línea está compuesta por células fusiformes en hiperplasia (figura 3 A).
- **Grado 2:** se caracteriza por la existencia de una cresta monticular, y corresponde al engrosamiento y elevación de la línea de demarcación, con una línea fina blanca posterior y otra brillante anterior donde antes se encontraba la línea de demarcación. Todo ello corresponde a un incremento de la hiperplasia que caracteriza al grado 1, con una proliferación endotelial en la línea blanca y la formación, en ocasiones, de anastomosis arteriovenosas. Los vasos situados posteriormente a esta cresta muestran congestión (figura 3 B).
- **Grado 3:** corresponde a una proliferación fibrovascular en y sobre la cresta (extrarretiniana). Esta neovascularización se origina del borde posterior de la cresta (línea blanca) o en su proximidad (figura 3 C).
- **Grado 4:** desprendimiento de retina parcial; puede no existir afectación de la fovea (grado 4A) (figuras 3 D y 4) o sí afectar a la fovea (grado 4B) (figura 5). Generalmente, se produce por la tracción progresiva ejercida sobre la retina por el crecimiento y la contracción del tejido fibrovascular hacia el vítreo. Puede ser segmentario, radial o circunferencial.

- **Grado 5:** desprendimiento de retina completo. El desprendimiento suele configurarse en forma de embudo, con apertura anterior (abierto) o sin ella (cerrado). A su vez, en los embudos cerrados puede existir o no una apertura en la parte más posterior (figura 6).

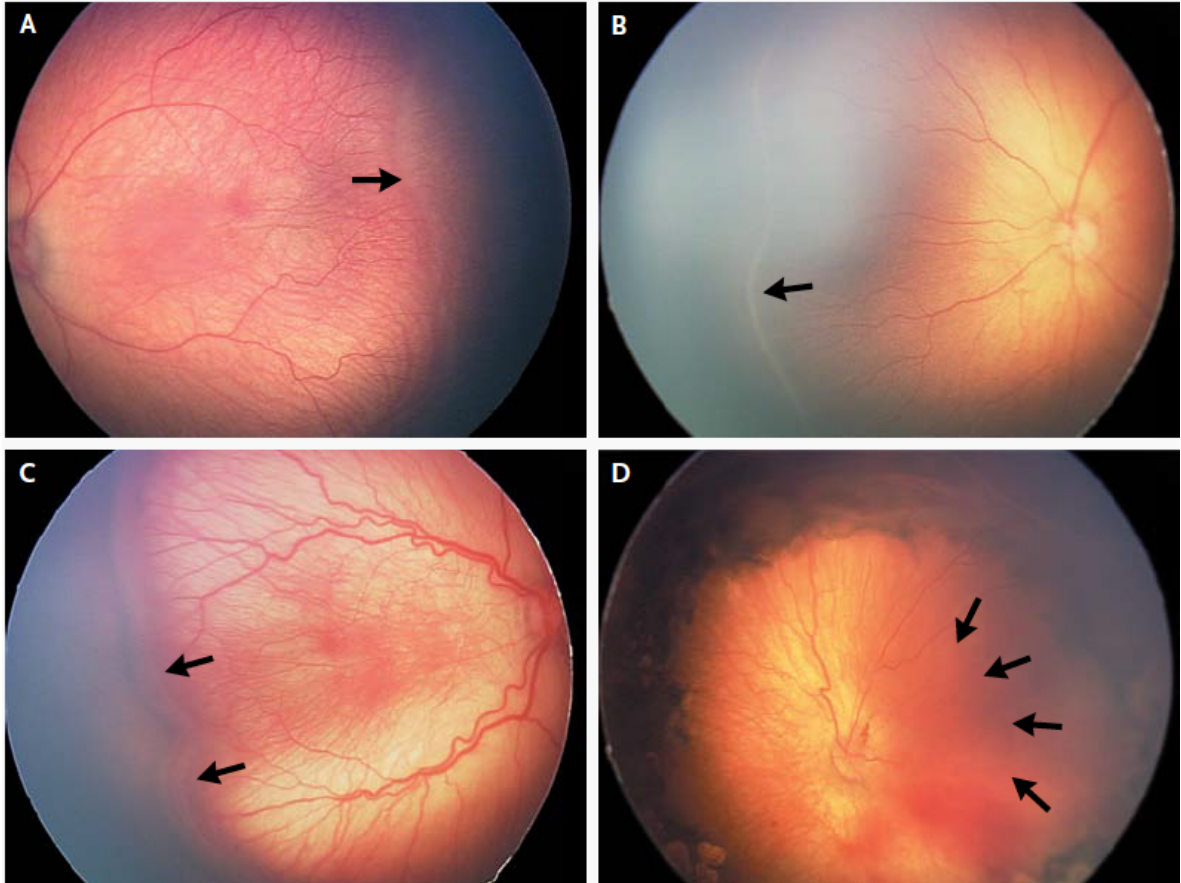


Figura 3. Grados de ROP. A: línea de demarcación (grado 1), la flecha señala una línea en la zona II. B: cresta monticular (grado 2), la flecha indica la parte posterior de la cresta, correspondiente a la hiperplasia del grado 1 y localizada en la zona II. C: Proliferación extraretiniana neovascular (grado 3), las flechas señalan la parte posterior de la proliferación, obsérvese la dilatación venosa y la tortuosidad arterial acompañantes; D: desprendimiento de retina parcial, que

afecta mácula (grado 4B), las flechas indican el área macular, que presenta un desprendimiento retiniano plano posterior a la proliferación.



Figura 4. ROP grado 4 A; se aprecia proliferación fibrovascular desde la papila siguiendo el trayecto de la arcada temporal inferior, el cual provoca un desprendimiento retiniano de tipo traccional sin afectación macular.



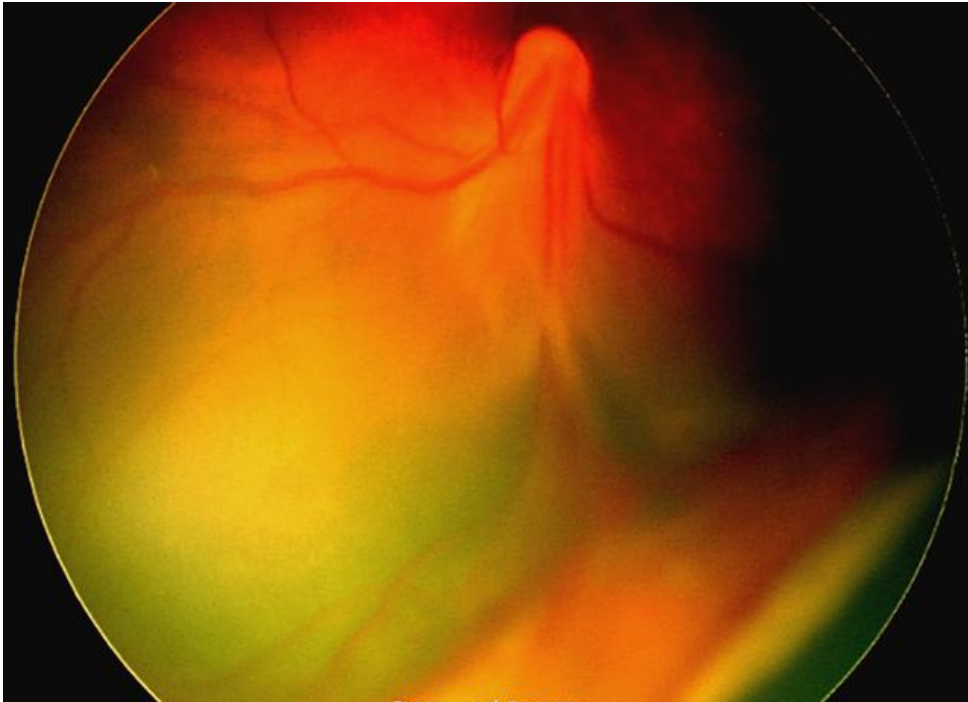


Figura 5. ROP grado 4 B. Desprendimiento de retina traccional (plano) que afecta fovea.

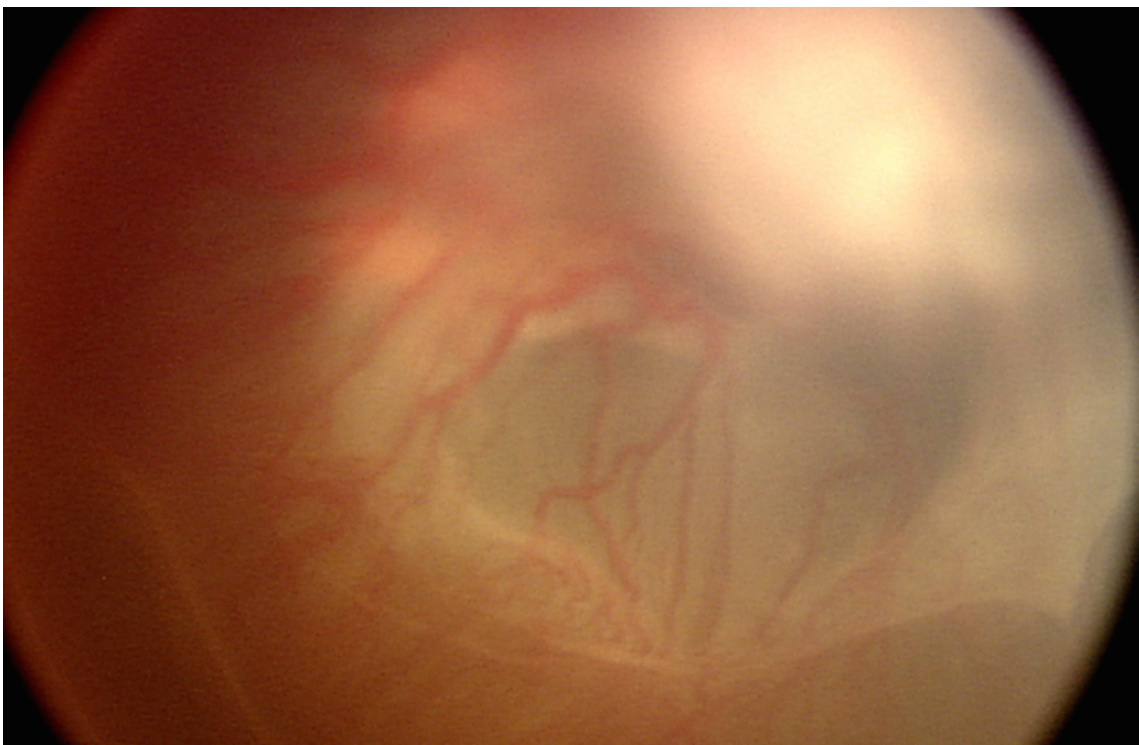


Figura 6. ROP grado 5, Desprendimiento de retina traccional completo en “embudo abierto”.



#### 1.1.3.3. Extensión

Se expresa en sectores horarios o grados de circunferencia, correspondiendo así el total de la enfermedad circunferencialmente a 12 sectores horarios o 360° (figura 2).

#### 1.1.3.4. Otros Elementos

Posteriormente, como apuntábamos, se definieron otros elementos críticos que se adicionaron a la clasificación existente (24).

##### 1.1.3.4.1. Enfermedad *plus*

Dilatación venosa y tortuosidad vascular en polo posterior al menos en un grado mínimo definido por una imagen fotográfica. Este hallazgo indica la presencia de una anastomosis arteriovenosa, y tiene importantes implicaciones, puesto que denota que la retinopatía está “activa”. En la práctica, aplicar el estándar definido requiere experiencia, y algunos trabajos han demostrado diferencias interobservador (figura 7).

##### 1.1.3.4.2. Enfermedad preplus.

Anomalías vasculares en el polo posterior insuficientes para el diagnóstico de enfermedad plus, pero con mayor tortuosidad arteriolar y mayor dilatación venosa de lo normal.

##### 1.1.3.4.3. ROP Agresiva Posterior (AP-ROP)

Es una forma infrecuente, grave y rápidamente progresiva de ROP. Se caracteriza por su localización posterior (zona I), progresión rápida de la

enfermedad pre-plus o plus, y de la neovascularización extrarretiniana que puede ser sutil o incluso solo intrarretiniana (24) En esta forma puede no existir una progresión típica de los grados 1 a 3.

#### 1.1.3.4.4. Enfermedad preumbral

El estudio ETROP identificó una enfermedad preumbral de alto riesgo (también llamada ROP Tipo 1) de evolución a un resultado desfavorable (cualquier grado de ROP con enfermedad plus o grado 3 sin plus en zona I, y grados 2 ó 3 con enfermedad plus en zona II), y una enfermedad preumbral de bajo riesgo (o ROP Tipo 2), compuesta por aquellos casos con ROP grado 2 ó 3 sin enfermedad plus en zona II o III, y grados 1 ó 2 sin plus en la zona I (26).

#### 1.1.3.4.5. Enfermedad umbral

Al menos 5 sectores horarios consecutivos u 8 acumulativos de ROP grado 3 en zona I o II con enfermedad plus (25).

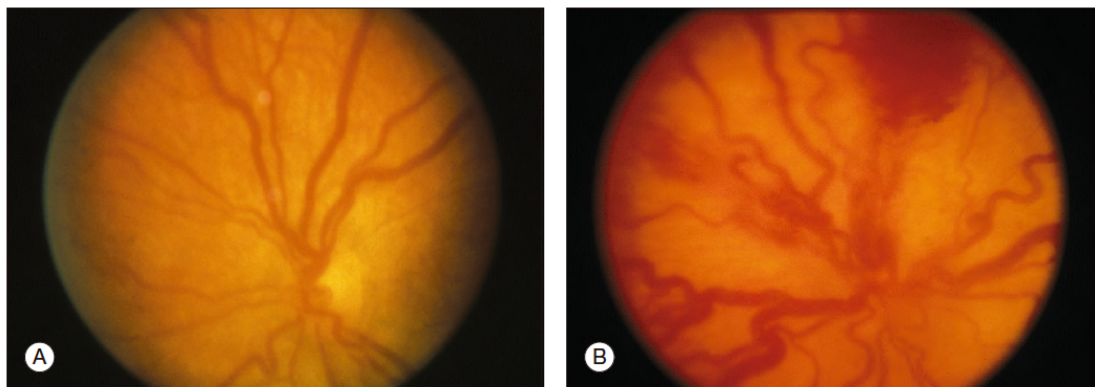


Figura 7: Ejemplos de enfermedad plus. A: mínimo grado de dilatación y tortuosidad vascular retiniana considerado como enfermedad plus en el estudio CRYO-ROP (25). B: Enfermedad plus en grado extremo en el polo posterior, indica que puede desarrollarse un desprendimiento de retina completo de

forma inminente.

#### 1.1.3.4.6. Afectación macular

Las consecuencias cicatrizales de la ROP en la anatomía foveal también se describieron de forma más precisa, más allá de la simple división inicial en afectación macular presente o ausente de los grados 4 A y 4B (69) (tabla 1).

Grado	Definición anatómica
MS-0	Normal
MS-1	Ectopia macular (figura 8)
MS-2	Pliegue macular (figura 9)
MS-3	Desprendimiento macular
MS-4	Desprendimiento retiniano total

Tabla 1. Definición anatómica de la afectación macular en la ROP según la clasificación internacional. MS: puntuación macular (Macular Scoring, MS) (69).



Figura 8: Heteropía o ectopia macular. La mácula se encuentra aplicada pero alejada de la papila por el efecto traccional de la proliferación.



Figura 9: Pliegue macular. El área macular se encuentra englobada en el plegamiento retiniano producido por la tracción.

## 1.2. Epidemiología

### 1.2.1. Incidencia de ROP

La ROP ocurre en todo el mundo, salvo en los países con altas tasas de mortalidad en los niños prematuros. Globalmente, se estima que hay al menos 50000 niños ciegos por la ROP, permaneciendo como una causa importante de ceguera infantil en los países desarrollados y emergiendo en los países en vías

de desarrollo (70,71).

La incidencia de ROP se conoce fundamentalmente gracias a los principales ensayos clínicos multicéntricos norteamericanos (14, 25, 26, 67, 68). Curiosamente, durante el intervalo de tiempo que abarcaron, de 15 años, se sucedieron múltiples cambios en las unidades de cuidados intensivos neonatales, pero la incidencia de ROP se mantuvo estable. Aunque algunos estudios unicéntricos hayan posteriormente sugerido que la incidencia de ROP se ha reducido, claramente estos ensayos clínicos multicéntricos tienen una mayor evidencia y son estas cifras las que se consideran de referencia.

En tres ensayos clínicos principales (CRYO-ROP, LIGHT reduction in Retinopathy Of Prematurity [LIGHT-ROP] y ETROP) se apreció cualquier grado de ROP en el 65-70% de los niños con peso inferior a 1251 gr (tabla 2) (13, 67, 68).

Estudio	Período	Nº de pacientes	Pacientes <750 gr (%)	Cualquier grado de ROP (%)	Preumbral (%)	Umbral (%)
<b>CRYO-ROP (40)</b>	1986-1988	4099	16%	65.8%	18%	6%
<b>LIGHT-ROP (13)</b>	1995-1998	361		70%	14%	5%
<b>ETROP (26)</b>	2000-2002	6998	25%	68%	12,2%	

Tabla 2: Incidencia y gravedad de ROP (enfermedad preumbral y umbral) en pacientes con peso al nacimiento inferior a 1251 gr en los principales ensayos clínicos de ROP en Estados Unidos.

El estudio CRYO-ROP, que incluyó más de 4000 prematuros de menos de 1251 gr al nacimiento, encontró una incidencia de cualquier grado de ROP del 65,8%. La incidencia fue mayor en los niños con peso al nacimiento inferior a 750 gr (90%) que en aquellos con peso al nacimiento entre 751 y 1000 gr (78%), que en los de peso al nacimiento entre 1000 y 1251 gr (47%) (25, 67). Una década después, el ETROP reveló una incidencia global de ROP similar (68%). No obstante, existían algunas diferencias demográficas, ya que el ETROP incluyó un mayor número de niños con peso inferior a 750 gr (recordemos que la incidencia de ROP aumenta con la menor edad gestacional y el menor peso al nacimiento) y los objetivos de cada ensayo eran ligeramente diferentes (26, 68, 72).

La diferencia dramática que separa el ETROP y el CRYO-ROP reside en la mayor incidencia de ROP en Zona I en el primero de ellos (tabla 3). Por una parte, como antes comentábamos, el ETROP incluyó un mayor número de niños con peso al nacimiento inferior a 750 gr, lo que podría explicar el incremento. Pero probablemente el diseño del estudio y la mayor sensibilización de los examinadores con esta forma más grave de ROP fueron los factores más importantes.

Un estudio multicéntrico posterior de Estados Unidos con niños con EG al nacimiento de 22 a 28 semanas y peso al nacimiento de 401 a 1500 gr, aportó una incidencia global de ROP del 59% (73).

### 1.2.2. Incidencia de ROP grave.

Para muchos autores, la incidencia global de cualquier grado de ROP no es una medida fiable, puesto que la ROP leve, que es relativamente frecuente, casi siempre regresa sin secuelas visuales (74, 75). Por ello, la ROP grave, como potencial causa de ceguera y con efecto beneficioso probado del tratamiento, es una medida mucho más útil en términos de salud pública para estimar la magnitud del problema de la ROP en una población determinada y para establecer los criterios de cribado (76).

En el estudio CRYO-ROP se apreció un 18% de ROP preumbral y un 6% de ROP umbral (67), por un 14% y 5% en el estudio LIGHTROP (13), respectivamente. El estudio ETROP fue diseñado para evaluar una medida terapéutica, por lo que la incidencia de ROP es un resultado marginal. No obstante, existe similitud en el porcentaje de casos preumbrales y enfermedad plus con los niños del estudio CRYO-ROP (tabla 3). Hay que puntualizar que estos principales ensayos clínicos (CRYO-ROP, ETROP o incluso más recientemente el BEAT-ROP) han utilizado definiciones ligeramente diferentes para la ROP grave o con necesidad de tratamiento (25-27).

La comparación directa de las tasas entre poblaciones distintas puede ser difícil por diferencias en la definición de ROP grave y/o ROP con necesidad de tratamiento. Por ejemplo, algunos autores definen como ROP grave los grados 3 a 5, agrupando un grado de ROP activa, como es el grado 3, con grados que habitualmente son el estadio final de la enfermedad, como son el 4 y el 5 (independientemente de la aplicación del tratamiento) (22). El término ROP

grave por lo general está referido a un estadio en que se debe proponer tratamiento, por lo que este puede ser un término útil, aunque impreciso, a la hora de evaluar la incidencia de ROP globalmente (tabla 4) (75, 76).

	Nº de pacientes	Enfermedad preumbral o superior	Enfermedad plus	ROP en Zona I
<b>CRYO- ROP</b>	2699	27%	17%	2%
<b>ET-ROP</b>	2320	37%	24%	9%

Tabla 3: Incidencia de ROP grave (enfermedad preumbral o superior) entre los pacientes con algún grado de ROP en los estudios CRYO-ROP y ETROP. También se muestra la frecuencia de enfermedad plus y ROP en zona I en dichos estudios.

En los países en vías de desarrollo, las tasas de ROP grave en las diferentes unidades neonatales, incluso dentro de una misma ciudad, pueden variar, puesto que las mejoras en el cuidado neonatal pueden no estar uniformemente distribuidas (94).



## Introducción: Epidemiología

Autor, País/es	Período	Criterio/s de cribado	Pacientes	Definición ROP grave	ROP grave
Gunn et al. (77), Australia	1992-2009	23-25,6 SEG	373	≥Grado 3	15%
Darlow et al.(78), Australia & Nueva Zelanda	1998-1999	<29 SEG	2105	≥Grado 3	9,4%
Ahmed et al. (79), Australia	1998-2002	>1250 gr/ 31-33 SEG	906	ROP umbral (CRYO-ROP)	0%
Weber et al. (80), Austria	1999-2001	22-26 SEG	316	≥Grado 3	16%
Allegaert et al.(81), Bélgica	1999-2000	22-26 SEG	175	≥Grado 3/ ROP tratable CRYO-ROP	25,5%/ 19,8%
Shah, et al.(82), Canadá	1996-1997 (P1)/ 2006-2007 (P2)	< 29 SEG	1897 (P1)/ 1866 (P2)	≥Grado 2	5,7% (P1)/ 3,9% (P2)
Pipic et al. (83), Croacia	1998-2002 (P1)/ 2003-2007 (P2)	< 1500 gr/ ≤ 32 SEG	226	Grado 3	30,6% (P1)/ 14,0% (P2)
Schwartz et al. (84), Alemania	1978-1992 (P1)/ 1993-2007 (P2)	< 1000 gr	1473	ROP tratada	19,5% (P1)/ 14,8% (P2)
Wani et al. (85), Kuwait	2001-2003	< 1501 gr / < 35 SEG	599	ROP umbral	7,8%
Markestad et al. (86), Noruega	1999-2000	< 1000 gr	376	ROP umbral	3,7%
Binkhathalan et al. (87), Arabia Saudí	2003-2004	< 2000 gr y/o < 36 SEG	166	ROP umbral	1,2%
Amer et al. (88)	2009-2011	≤ 1500 gr y/o ≤ 32 SEG	386	ROP tratada	6,4%
Austeng et al. (89), Suecia	2004-2007	< 27 SEG	506	Grado 3-5/ ROP preumbral	34,8%/ 19,6%
Brennan et al. (90)	1987-1998	≤ 1500 g / ≤ 32 SEG	484	ROP umbral	5,2%
Shah et al.(91), Singapur	1988-2001	≤ 1500 gr	564	≥Grado 3	8%
Palmer et al. (67), EEUU	1986-1987	< 1251 gr	4099	ROP umbral/ ROP preumbral	6%/ 18%
Good et al (92), EEUU	2000-2002	< 1251 gr	6998	ROP preumbral	12,2%
Stoll et al. (73), EEUU	2003-2007	401- 1500 gr y 22-28 SEG	6866	≥ Grado 3/ ROP tratada	16%/ 12%
Horbar et al. (93), EEUU	2000-2009	501-1500 gr	38017	Grado 3-5	6,8%

Tabla 4: Incidencia de ROP y ROP grave en las principales series internacionales. SEG: semanas de edad gestacional; P1: primer periodo del estudio 1; P2: segundo periodo del estudio; EEUU: Estados Unidos.

Muchos niños de más de 1500g y más de 32 semanas al nacimiento en estos países desarrollan un grado avanzado de enfermedad y requieren tratamiento. En India se ha comunicado que los pretérminos de más de 1500 gr de peso y más de 34 semanas de EG al nacimiento presentan una alta incidencia de ROP grave desde los años 90. En 1995 Charan comunicó una incidencia global de ROP del 47% en niños de 1700 gr o menos, de los que necesitaron tratamiento el 12,8% (95). Esto parece haber cambiado poco en los últimos 15 años (96-98). En un estudio retrospectivo de 138 pacientes con peso al nacimiento de más de 1251 gr, Vinekar encontró que el 45% desarrollaron ROP umbral o peor, confirmando que la ROP grave aparece en niños más grandes en este país (99). Hay que tener presente que en India el cribado de ROP es irregular, con un 34% de niños que no son remitidos para cribado, habitualmente por falta de oftalmólogos expertos (100). Así, el 90% de los casos de ROP grado 5, en este país están asociados a falta de cribado (101).

En una serie, la angiografía con fluoresceína mostro un cierre capilar masivo semejante a la vasoobliteración de los modelos animales de ROP inducidos por sobredosis de oxígeno (102). Por ello, se cree que el oxígeno suplementario podría ser clave en el desarrollo de esta ROP de niños más maduros, y que incluso puede tener un aspecto clínico distinto con un tejido plano neovascular

en el polo posterior además de la cresta neovascular (denominada por algunos autores como ROP híbrida) (103).

En sudamérica también se han comunicado incidencias muy variables de ROP grave, como un 19,1% en Lima (Perú) (104) y un 5,9% en el sur de Brasil (105).

Así, los estudios existentes explican la necesidad de instaurar criterios de despistaje más amplios en los países en desarrollo. Gilbert et al mostraron que alrededor del 13% de los niños de los países con bajo nivel de desarrollo no habrían sido sometidos a despistaje de ROP con los criterios de Reino Unido (106). En China, Chen y Li mostraron que el 16,2% de los niños que desarrollaron ROP grave excedían los criterios de Reino Unido, y el 30,4% los criterios de Estados Unidos (107). En India, Jalali apreció que el 8% y 13% de los niños con ROP grave excedían los criterios de Reino Unido y Estados Unidos, respectivamente (97).

En suma, a pesar de los avances tecnológicos y médicos, la incidencia de ROP no parece estar reduciéndose significativamente. La incidencia de ROP grave así como la prevalencia de ceguera asociada a ROP podrían estar incrementándose ligeramente. El aumento de la supervivencia de los pretérminos (fundamentalmente los más pequeños), y de la incidencia de nacimientos prematuros explicarían un aumento en la incidencia de ROP grave y, por tanto, del número de tratamientos y de fallos de tratamiento (73, 74). La mayoría de los ensayos clínicos reflejan la incidencia de ROP en EEUU, pero probablemente sea semejante en los países con alto nivel de desarrollo. En países en vías de desarrollo posiblemente se está experimentando una

“epidemia” de ROP semejante a la de los años 50 en Estados Unidos (108-111). Y los países con bajo nivel de desarrollo no tienen aún un problema real con la ROP puesto que no disponen de tecnología que permita la supervivencia de los grandes prematuros.

### 1. 3. Factores de riesgo

#### 1.3.1. Bajo peso/inmadurez

La incidencia y gravedad de la ROP están estrechamente relacionadas con el bajo peso y la menor EG al nacimiento, como ya se ha mencionado. En el estudio ETROP, la incidencia de cualquier grado de ROP era del 47% en niños con peso al nacimiento entre 1000 y 1251 gr, por 81.6% en los niños con peso al nacimiento de <1000 gr. Igualmente, el 60% de los niños con EG comprendida entre 28 y 31 SEG desarrollaron ROP, por el 80% de aquellos con EG inferior a 28 SEG (26).

Otro estudio más reciente ofrecía datos concordantes con estos previos, al no detectar entre 2528 niños ningún caso de ROP por encima de las 32 SEG, ni tampoco ningún caso de ROP grado 3 con un peso al nacimiento superior a 1500 gr (79) (tabla 5). La mayor incidencia de ROP grave en los pretérminos más inmaduros en distintas series se ejemplifica en la la tabla 5.

País	Autor, Estudio	Período	Tamaño muestral	Incidencia global de ROP grave	% de ROP grave en <28 SEG
EEUU	Palmer et al.,	1986-1987	4099	6%	28,9%
	CRYO-ROP (67)			18%	
Australia & Nueva Zelanda	Darlow et al., ANZNN Study (78)	1998-1999	2105	9,4%	9,4%
EEUU	Good et al.,	2000-2002	6998	12,2, %	12,2%
	ETROP (92)				
EEUU	Stoll et al. (73)	2003-2007	6866	16%	12%
				12%	
Canadá	Shah et al., (91)  Canadian Neonatal Network	1996-1997 (P1)	1897 (P1)	5,7% (P1)	5,7% (P1)
		2006-2007 (P2)	1866 (P2)	3,9% (P2)	3,9% (P2)
Arabia Saudí	Amer et al. (88)	2009-2011	386	6,4%	9%

TABLA 5: Incidencia global de ROP grave e incidencia de ROP grave en el grupo de <28 SEG al nacimiento, en distintos estudios internacionales. EEUU: Estados Unidos; SEG: semanas de edad gestacional; P1: primer periodo del estudio; P2: segundo periodo del estudio.

### 1.3.2. Oxigenoterapia

La relación del oxígeno con la ROP es compleja, y aún no se conoce exactamente. Se sabe que la retina inmadura es extremadamente sensible a las fluctuaciones en el aporte externo de oxígeno. Sin embargo, hay otros muchos factores que interfieren con el aporte de oxígeno a la retina, como la enfermedad respiratoria, la anemia de la prematuridad o los cambios en el ratio hemoglobina fetal/hemoglobina adulta. Así, la ROP se ha descrito en prematuros que nunca han recibido oxígeno, o en pacientes con enfermedad cardíaca cianósica (112-114).

Las primeras investigaciones de las causas de la “*Fibroplasia Retrolental*” fueron realizadas por Michaelson (29), Ashton y Patz (8, 9), en animales en que la vascularización retiniana se completa postnatalmente. El efecto deletéreo del alto aporte de oxígeno externo sobre los vasos retinianos en desarrollo de los prematuros se extrapoló posteriormente de estos estudios a los humanos. Durante los años 50, se apreció que la administración elevada y sin regulación de oxígeno al nacimiento conducía al desarrollo de ROP grave (115). Así, se reconoció el fenómeno de la vasoobliteración secundaria a la exposición a niveles altos de oxígeno al nacimiento. Se demostró que los niveles séricos elevados de oxígeno prolongadamente son uno de los motivos por los que los vasos retinianos en formación se obliteran (116, 117).

Posteriormente, se desarrolló la tecnología para regular el oxígeno y los métodos para mejorar su aporte. La restricción del oxígeno suplementario alto a los prematuros redujo drásticamente la incidencia de ROP grave, pero

también aumentó la mortalidad y la morbilidad pulmonar y neurológica (118, 119).

En los años 70 y 80, la administración de oxígeno pudo controlarse mejor con el desarrollo de los electrodos transcutáneos y la pulsioximetría (120). Con esta capacidad de medir el oxígeno transcutáneo y después la saturación de oxígeno, en los 90 surgió una nueva preocupación por la toxicidad del oxígeno, al comprender que el estrés oxidativo afecta especialmente al prematuro (121).

Varios estudios observacionales apoyaron entonces el concepto del mantenimiento de una baja saturación de oxígeno. Flynn mostró a principios de los 90 que una presión arterial de oxígeno superior a 80 mm de Hg se asociaba a una mayor incidencia de ROP (2). Tin, varios años después, demostró que los niños de una unidad con límites más bajos de saturación (70-90%) tenían una incidencia de ROP grave significativamente menor que con límites altos (88-98%) (122). Además, se encontraron menos problemas pulmonares con la baja saturación.

No obstante, el no haber podido establecer una relación directa de los niveles arteriales de oxígeno y el desarrollo de retinopatía ha llevado constantemente a cuestionar el papel del oxígeno (123-128). Según algunos autores, el oxígeno no tiene el papel patogénico principal en la ROP, sino la isquemia retiniana periférica, quien realmente desencadenaría la producción de factores angiogénicos por parte de esta retina (29). Basándose en esta teoría, se propuso la administración terapéutica de oxígeno suplementario con el objetivo de disminuir este estímulo hipóxico para el desarrollo de neovascularización (129-131).

Este papel del oxígeno suplementario en la ROP se ha recogido en varios estudios clínicos. El estudio STOP-ROP (Supplemental Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity) aleatorizó niños con ROP preumbral al grupo control con saturaciones convencionales (89-94%) o al grupo de alta saturación (96-99%) (15). Se obtuvo que la tasa de conversión de la retinopatía pre-umbral a umbral fue de un 48,5 % en el grupo control frente a un 40,9 % en el grupo que recibió suplemento de oxígeno, no siendo estos resultados estadísticamente significativos, a diferencia de otros estudios (132, 133). El grupo de saturación más alta mostró más complicaciones pulmonares sin diferencia estadísticamente significativa en la progresión a ROP umbral. Así, el STOP-ROP evidenció que una vez desarrollada la retinopatía, el suplemento de oxígeno no empeora la misma y los efectos adversos en el pulmón se presentan en prematuros con una enfermedad pulmonar crónica grave, por lo que se podría considerar de forma individualizada el suplemento de oxígeno como tratamiento en aquellos prematuros sin enfermedad pulmonar de base con una ROP en estadio preumbral. En un análisis *a posteriori*, se apreció que los niños sin enfermedad plus tenían menos probabilidad de progresar a enfermedad umbral con oxígeno suplementario que el grupo convencional (15).

Otras investigaciones han estudiado el papel de los límites de la baja saturación de oxígeno y el riesgo de ROP (134-138). El estudio BOOST (Benefits of Oxygen Saturation Targeting) incluyó niños de menos de 30 SEG al nacimiento aleatorizados a baja (91-94%) o alta (95-98%) saturación de oxígeno a partir de la 3ª semana de vida. En este estudio, la saturación elevada se asoció con un mayor número de días de oxigenoterapia y las diferencias en



la incidencia de ROP grave no fueron estadísticamente significativas (139).

El estudio multicéntrico SUPPORT (Surfactant, Positive Airway Pressure, Pulse Oximetry Randomized Trial) incluyó 1316 niños de 24 a 28 SEG al nacimiento que recibieron intubación y surfactante en la primera hora de vida o presión positiva continua en la vía aérea y un protocolo de ventilación restringida. Los niños fueron asignados a un grupo de baja (85-89%) o alta (91-95%) saturación de oxígeno. En el grupo de baja saturación se observó una mayor mortalidad (19,9% vs 16.2%; riesgo relativo 1,27;  $p < 0.045$ ). Entre los supervivientes, aquellos que estaban en el grupo de baja saturación tenían menos probabilidad de desarrollar ROP grave (8.6% vs 17.9%; riesgo relativo 0.52;  $p < 0.001$ ) (115). Los estudios BOOST II (Benefits of Oxygen Saturation Targeting Study II) (116) y COT (Canadian Oxygen Trial) (117) realizados en Reino Unido y Australia, y Canadá, respectivamente, compartían la metodología. En ellos, los resultados en mortalidad y ROP fueron semejantes al SUPPORT (140) (tabla 6).

Por tanto, varios estudios muestran que las fluctuaciones de oxígeno pueden reconocerse como un factor que interfiere en el desarrollo de ROP (98,118,119). Mantener altas saturaciones de oxígeno contribuye al daño pulmonar y ocular de los prematuros, y la hiperoxia es también un factor de riesgo para la parálisis cerebral. Por el contrario, las bajas saturaciones parecen asociarse a un incremento en la morbi-mortalidad de los prematuros. Aunque se debe recordar que las fluctuaciones en el oxígeno aportado a la retina del prematuro pueden también deberse a otros factores (apneas, bradicardias, cambios en la hemoglobina fetal y adulta, *shunts* pulmonares o cambios en el CO<sub>2</sub> arterial o la temperatura, como ya dijimos).

Por otro lado, modificar el aporte suplementario de oxígeno en función de la edad gestacional podría intentar modular las fases de la retinopatía de la prematuridad logrando un mayor beneficio ocular y sistémico para los pretérminos. Varios estudios han apreciado que mantener bajas saturaciones de oxígeno en las primeras semanas de edad postnatales (aproximadamente las primeras ocho semanas de vida) y altas en las posteriores (a partir de la 32 SEG) reducen la incidencia de ROP grave (111-113).

En resumen, se requieren ensayos clínicos aleatorizados que evalúen los efectos sistémicos y oculares del bajo aporte de oxígeno en los estadios precoces de la ROP y alto en los tardíos, pero existen varios trabajos de un amplio número de series de casos en los que cuando la oxigenoterapia se controló cuidadosamente desde el momento del parto, se redujo significativamente la incidencia de la ROP grave (137, 144, 145). El objetivo actual es reducir el uso y la administración innecesarios de O<sub>2</sub>, minimizar los cambios bruscos en la concentración de oxígeno inspirado, evitar grandes fluctuaciones en la saturación arterial de oxígeno y evitar períodos de saturación superior al 93%-95%. Los valores recomendados y aceptables de saturación arterial de oxígeno serían del 85%-95 % para los mayores de 32 semanas de gestación y del 85%-93 % para los menores de 32 semanas de gestación, aunque siempre habrá que adaptar estos límites de saturación a discreción de los neonatólogos que asisten a los recién nacidos.

## Introducción: Factores de Riesgo

Estudio/ período	Criterios Cribado	Centros	Pacientes	Intervención/ grupos de Sat	ROP grave	Incidencia ROP grave, valor p	Mortalidad
STOP-ROP (15) 1994-1999	< 30 SEG con ROP preumbral	30	649	Control: 89%-94% O2 Supplement: 95%-99%	ROP umbral	Control: 28,3% O2 Suplementario: 32,1%	control: 19,9%  O2 suplementario 16,2% (p=0,04)
BOOOST (139) 1996-2000	< 30 SEG	8	358	Aleatorización a las 3 semanas postnatales  AS: 95-98% BS: 91-94%	Grado<3  Grado 3 ó 4	AS:12%  BS: 16%	  BS: 3%  AS: 5%
SUPPORT (140) 2005-2009	24-28 SEG	23	1310	Aleatorización a las 2h de vida-36 SEG  AS: 91-95% BS: 85-89%	ROP preumbral Tipo 1	P<0,001  17,9%  8,6%	P<0,04  19,2%  16,6%
BOOST II (141)	< 28 SEH	54	2445	AS: 91-95% BS: 85-89%	ROP preumbral Tipo 1	P<0,05  13,5%  10,6%	P<0,05  21,8%  18,2%
COT (142)	< 28 SEG	25	1147	AS: 91-95% BS: 85-89%	ROP preumbral Tipo 1	13,1%  12,8%	16,6%  15,3%
NEOPROM (SUPPORT + BOOST + COT) (143)	< 28 SEG	102	4902	AS: 91-95% BS: 85-89%	ROP preumbral Tipo 1	10,7%  14,5%	19,3%  16,2%

Tabla 6: Incidencia de ROP grave en los estudios con control oxigenoterapia externa. AS: alta saturación; BS: baja saturación SEG: semanas de edad gestacional.

### 1.3.3. Iluminación retiniana

En el pasado, se propuso que la luz podía ser un factor causante de la ROP, dado que su incidencia en la retina conduce a la liberación de radicales libres que podrían causar un daño oxidativo, la muerte de células endoteliales, y la liberación de factores angiogénicos. Los hidroperóxidos lipídicos pueden estimular la expresión del factor de necrosis tumoral y del VEGF durante la neovascularización retiniana (146). Sin embargo, la retina es mucho más activa metabólicamente en la oscuridad; así, la liberación de compuestos oxidativos conceptualmente debería ser mayor en oscuridad que en ambientes iluminados. El estudio LIGHT-ROP (13) se diseñó para conocer el efecto de la reducción de la luz en la retina del pretérmino en el desarrollo de ROP. Los niños se aleatorizaron a un grupo con gafas protectoras de la exposición ultravioleta o al grupo control (sin protección). No se evidenció que la reducción a la exposición lumínica tuviera un efecto significativo sobre la incidencia o gravedad de la ROP (13).

Una revisión reciente de la Cochrane tampoco ha detectado evidencia de que la reducción de la exposición de las retinas de los prematuros a la luz tenga efecto en la incidencia de retinopatía del prematuro.

#### 1.3.4. Otros factores

##### 1.3.4.1. Esteroides

La administración de esteroides a las madres antes del parto prematuro reduce la morbi-mortalidad infantil puesto que se mejora la función pulmonar (147). Algunos estudios a pequeña escala apuntan a que los corticoides antenatales son protectores frente a la ROP (148), mientras que la administración posterior para tratar la enfermedad pulmonar crónica parece no tener, sin embargo, ningún efecto (149) o incluso un efecto desfavorable (150) en la incidencia de ROP.

En algunos modelos experimentales de ROP, el acetato de anecortave redujo la neovascularización intravítrea (151) sin afectar al desarrollo normal de la vasculatura retiniana, gracias a un efecto angiostático. La dexametasona sin embargo parece inhibir tanto la neovascularización patológica como el desarrollo vascular retiniano fisiológico (152). Estos resultados requieren una mayor investigación para conocer de forma más precisa la influencia de los esteroides sobre la ROP.

##### 1.3.4.2. Vitamina E

La retina posee muchos ácidos grasos poliinsaturados cuyos dobles enlaces son vulnerables a reacciones de peroxidación. Así, por su alta tasa metabólica, de consumo de oxígeno, y por su exposición a la luz (fototoxicidad) es especialmente vulnerable al daño oxidativo. Además, el pretérmino no posee los mecanismos adecuados para eliminar los radicales libres (153). En los años

50, Owens y Owens ya sugirieron una posible acción antioxidante de la vitamina E en la ROP. Phelps y Rosenbaum confirmaron la inhibición de la neovascularización extrarretiniana de la vitamina E en modelos animales (154).

El grupo de Kretzer encontró un efecto beneficioso de la vitamina E en la gravedad de la ROP, dando lugar a su teoría patogénica de las células fusiformes (155). Otros autores confirmaron este efecto. Sin embargo, otras publicaciones no pudieron demostrar ningún efecto beneficioso de la vitamina E sobre el desarrollo de la ROP .

Más recientemente, un metaanálisis de seis estudios (156) encontró en global una reducción del 52% en la incidencia de neovascularización vítrea con la suplementación de vitamina E, sin embargo este aporte suplementario se relacionó con un aumento en la incidencia de sepsis, enterocolitis necrotizante (ECN) y hemorragia intraventricular (HIV) (157). Este último efecto se debería la competición de la vitamina E con la vitamina K. Sin embargo, otros estudios no han encontrado aumento de hemorragias en los niños tratados con vitamina E. En revisiones recientes, se recomienda el uso de la vitamina E en la profilaxis de los grados más graves de ROP (157).

Otro metaanálisis posterior de la Cochrane recogió los datos de 26 ensayos clínicos aleatorizados concluyendo que el aporte intravenoso de vitamina E a altas dosis se asocia a un aumento en el riesgo de sepsis y de hemorragia cerebral intraparenquimatosa, el aporte no endovenoso de vitamina E reduciría el riesgo de hemorragia de la matriz germinal o intraventricular, y los niveles séricos de tocoferol superiores a 3,5 mg/dl se asocian a una reducción del riesgo de ROP grave y a un mayor riesgo de sepsis (158).

#### 1.4. Protocolos de cribado

##### 1.4.1. Objetivo de los protocolos de cribado

El cribado de la ROP aguda es crítico y absolutamente necesario. De acuerdo con el carácter secuencial de la progresión de la ROP aguda, y los probados beneficios de la aplicación oportuna del tratamiento en la reducción del riesgo de pérdida visual grave, actualmente se requiere que todos niños en riesgo reciban los exámenes oftalmológicos oportunos. El objetivo primario es detectar toda enfermedad con necesidad de tratamiento en un estadio adecuado para la intervención terapéutica. Esto implica la detección de la retinopatía no más tarde del punto en que el tratamiento ya no pueda ser efectivo. La enfermedad grave debe detectarse durante un punto de intervención concreto. La detección de la enfermedad antes no resulta ventajoso, pero detectarla más allá de este punto de intervención puede tener graves consecuencias.

Dado que la ROP no detectada puede conducir a ceguera permanente, es importante que absolutamente todos los niños en riesgo sean sometidos a exámenes de despistaje oportunamente, aunque no todos requieran tratamiento. Por tanto, el cribado de la ROP aguda no permite los falsos negativos.

La evaluación médica de la ROP implica 1) definir una población de riesgo, 2) determinar el momento de inicio de los exámenes, 3) realizar las exploraciones o revisiones maximizando el reconocimiento de la enfermedad y minimizando las complicaciones y 4) estimar un punto de finalización.

Por otra parte, conviene tener presentes los efectos negativos de las exploraciones oftalmológicas en los pretérminos: pueden provocar una parada cardiorrespiratoria, apnea, bradicardia, taquicardia, alteraciones en la presión arterial, desaturaciones, extubación espontánea, reflujo gástrico o infecciones (159, 160,).

Por tanto, las guías de cribado han de definir el momento de inicio de las exploraciones, con qué frecuencia realizar las revisiones, y cuándo finalizarlas. De todas formas, conviene recordar que a pesar de realizar los exámenes de cribado y tratamiento en el momento oportuno, un pequeño número de pacientes evoluciona a un resultado desfavorable (72).

#### 1.4.2. Guías clínicas de cribado: inicio, metodología, revisiones e indicación de tratamiento

Los pediatras o cuidadores de los pretérminos con riesgo de desarrollar ROP deben conocer los protocolos de cribado. El objetivo de un programa de despistaje efectivo es identificar los niños que puedan beneficiarse del tratamiento y realizar las recomendaciones de examen y tratamiento apropiadas.

##### 1.4.2.1. Recomendaciones en Estados Unidos

Las primeras guías de cribado eran documentos de consenso. En el año 1997 se publican las recomendaciones establecidas por la Academia Americana de Pediatría, la Asociación Americana de Oftalmología Pediátrica y Estrabismo,



junto con la Academia Americana de Oftalmología (163). Para su elaboración se basaron en los resultados obtenidos en el estudio CRYO-ROP (25,67). Estas recomendaciones han sido revisadas posteriormente en tres ocasiones, publicándose actualizaciones en los años 2001, 2006 y 2013 (161-164).

#### 1.4.2.1.1. Indicaciones

Deben ser sometidos a exámenes de fondo de ojo bajo midriasis pupilar farmacológica y depresión escleral los niños con:

- A. peso al nacimiento  $\leq 1500$  gr o edad gestacional  $\leq 30$  semanas
- B. peso al nacimiento entre 1500-2000 gr o edad gestacional  $> 30$  semanas con curso clínico inestable y riesgo de ROP, a criterio del neonatólogo (por ejemplo, necesidad de soporte cardiorrespiratorio).

Los exámenes fundoscópicos deben ser llevados a cabo por un oftalmólogo con suficiente experiencia y conocimiento para identificar la localización y grado de ROP. Se debe emplear la clasificación internacional revisada de ROP (24).

#### 1.4.2.1.2. Inicio de los exámenes oftalmológicos

El momento de iniciar los exámenes de cribado se basa en la edad gestacional, iniciándose a la 31 SEG en aquellos niños  $\leq 27$  SEG al nacimiento, y a las 4 semanas de vida en los  $> 28$  SEG al nacimiento.

Se sugiere que los menores de 25 SEG podrían beneficiarse de iniciar el cribado antes de la 31 SEG, puesto que el desarrollo de ROP agresiva

posterior es más frecuente en estos niños de muy alto riesgo, y su progresión es muy rápida.

#### 1.4.2.1.3. Esquema de las revisiones

Las revisiones se realizarán de acuerdo con los hallazgos del oftalmólogo. El esquema sugerido es:

- Revisión en  $\leq 1$  semana:
  - Vascularización retiniana hasta Zona I
  - Vascularización retiniana hasta Zona II posterior, cercana a Zona I
  - ROP grado 1 ó 2 en Zona I
  - ROP grado 3 en Zona II
  - Presencia o sospecha de ROP Agresiva Posterior
- Revisión en 1-2 semanas:
  - Vascularización retiniana hasta zona II posterior
  - ROP grado 2 en Zona II
  - ROP en regresión en zona I
- Revisión en 2 semanas:
  - Vascularización retiniana incompleta, hasta Zona II.
  - ROP grado 1 en zona II
  - ROP en regresión en zona II
- Revisión en 2-3 semanas:
  - ROP grado 1 ó 2 en Zona III
  - ROP en regresión en Zona III

#### 1.4.2.1.4. Finalización de las revisiones

Finalización de los exámenes de fondo de ojo: deben basarse en la edad gestacional y los hallazgos fundoscópicos. Los hallazgos que sugieren que pueden interrumpirse las exploraciones incluyen:

- Vascularización retiniana en Zona III sin ROP previa en Zonas I o II (si hay dudas por parte del examinador acerca de la Zona, o la edad gestacional es inferior a 35 semanas, se recomienda un examen confirmatorio).
- Vascularización retiniana completa cercana a la *ora serrata* 360°. Este criterio debe utilizarse con aquellos casos tratados únicamente con bevacizumab.
- Edad postmenstrual de 50 semanas y no ROP preumbral o peor (definida como ROP grado 3 en Zona II o cualquier grado de ROP en Zona I).
- ROP en regresión (hay que asegurarse de que no existe tejido vascular anormal capaz de reactivarse y progresar en zonas II o III).

#### 1.4.2.2. Recomendaciones en Reino Unido (165)

Todas las unidades de cuidados de niños con riesgo de ROP deben tener un protocolo escrito acerca del cribado y tratamiento. Si los niños se transfieren antes de finalizar el cribado de ROP, es responsabilidad del neonatólogo consultante garantizar que el equipo receptor del niño conozca la necesidad de iniciar o continuar el cribado.

#### 1.4.2.2.1. Indicaciones:

Los niños menores de 31 SEG al nacimiento y/o con menos de 1251 gr de peso al nacimiento deben ser sometidos a cribado de ROP. Asimismo, se recomienda el cribado en los menores de 1501 gr de peso al nacimiento.

#### 1.4.2.2.2. Inicio de los exámenes oftalmológicos

En los niños nacidos con menos de 26 SEG, la primera revisión se realizará a las 30-31 SEG. En los nacidos con 27 a 32 SEG, a las 4 a 5 semanas de vida. En los menores de 32 SEG o 1501 gr de peso al nacimiento, la primera revisión de fondo de ojo debería realizarse antes del alta.

#### 1.4.2.2.3. Esquema de las revisiones

Se realizarán revisiones semanales si existe:

- Vasos retinianos hasta zona I o II posterior
- Presencia de enfermedad plus o pre-plus
- ROP grado 3 en cualquier zona

En el resto de situaciones sin criterio de finalización del cribado, se realizarán revisiones al menos cada 2 semanas.

#### 1.4.2.2.4. Finalización de las revisiones

El cribado puede interrumpirse cuando el niño está fuera de riesgo. En niños que no han desarrollado ROP, el riesgo de ROP grave es mínimo cuando los vasos han alcanzado la zona III. Esto no suele ocurrir antes de la 37 SEG, por lo que se recomienda que se finalicen los exámenes después de la 36 SEG.

En niños que manifiestan una ROP que no cumple criterios de tratamiento, el cribado se puede terminar de forma segura si hay signos claros de que la progresión de la ROP ha terminado y hay regresión en al menos 2 revisiones sucesivas:

- Ausencia de aumento de gravedad
- Resolución parcial progresando hacia la resolución completa
- Cambio en el color de la cresta de rosa salmón o blanco
- Transgresión de los vasos sobre la línea de demarcación
- Inicio de sustitución de las lesiones de ROP activa por tejido cicatrizal.

#### 1.4.2.2.5. Metodología del examen oftalmológico

Se requiere una buena dilatación pupilar, que permita un correcto examen de la retina periférica. La visualización de la retina periférica puede facilitarse con el uso de un blefarostato y depresor escleral para uso neonatal. Se recomienda recoger la exploración detallando la zona, el grado, la extensión y la presencia de enfermedad plus o pre-plus, además del tiempo recomendado para el siguiente examen. Se recomienda utilizar medidas de confort para el niño (sacarosa, por ejemplo).

#### 1.4.2.3. Recomendaciones en España

Las recomendaciones actuales de cribado de ROP en España fueron publicadas en Mayo de 2013 por un grupo de expertos nacionales en ROP (166).

##### 1.4.2.3.1. Indicaciones

Se recomienda incluir a:

- pretérminos con peso al nacimiento  $\leq 1.500$  gr o EG < 32 semanas. La EG estará determinada por el neonatólogo, basándose en la fecha de última regla y en la ecografía fetal precoz; si no se dispone, se establecerá mediante el percentil 50 de la tabla de Lejarraga -Fustiñana (167).
- pretérminos con EG  $\geq 32$  semanas y PN entre 1501-2000 gr con aporte de oxígeno por un lapso >72 horas o con curso clínico inestable, considerado por el neonatólogo. Los principales factores de riesgo que se consideran son: ventilación asistida prolongada, apneas, acidosis neonatal, muerte gemelar, hemorragia intraventricular grado III-IV, persistencia de DAP, sepsis, ECN, intervenciones quirúrgicas intercurrentes y mala ganancia de peso postnatal.

##### 1.4.2.3.2. Inicio de los exámenes oftalmológicos

Es recomendable utilizar la edad posmenstrual o posconcepcional, pues se correlaciona mejor que la posnatal con el inicio de la ROP grave. Se recomienda centralizar las exploraciones de los prematuros en un día de la semana. De esta forma, la Unidad de Neonatología estará preparada para recibir al oftalmólogo encargado de las exploraciones, habiendo organizado las tareas para la adecuada preparación de los prematuros que se deben explorar. Por su parte, el oftalmólogo podrá disponer del tiempo suficiente para la

exploración de los pacientes. La indicación de la primera exploración la realizará el neonatólogo de la Unidad por medio de una interconsulta a la Sección de Oftalmología de su centro hospitalario, encargada del control de los prematuros, con tiempo suficiente para que pueda ser incluido en las exploraciones semanales. El calendario recomendado, siguiendo los estándares más consensuados, se presenta en la tabla 7.

<b>EG (semanas)</b>	<b>Edad de examen inicial (postmenstrual)</b>
<b>22 a 26</b>	30-31
<b>27</b>	31-32
<b>28</b>	31-32
<b>29</b>	33-34
<b>30</b>	34-35
<b>31</b>	35-36
<b>32</b>	36-37

Tabla 7: Recomendaciones de inicio de las exploraciones oftalmológicas en el cribado de la ROP en España.

#### 1.4.2.3.3. Esquema de las revisiones

La indicación de la fecha de los controles para el seguimiento será realizada por el oftalmólogo, que después de la primera exploración y de cada uno de los controles dejará constancia por escrito, tanto en la historia clínica del paciente como en su ficha de registro, del momento del siguiente control (tabla 8).

<b>Control en <math>\leq</math> 1 semana:</b> <b>Zona I grado 1 ó 2</b> <b>Zona II grado 3</b> <b>Cualquier grado con presencia de enfermedad plus</b>
<b>Control cada 1-2 semanas:</b> <b>Zona I stop (no ROP)</b> <b>1 semana si no tiene o se retira intubación orotraqueal (IOT),</b> <b>2 semanas si permanece con IOT.</b> <b>Zona II grado 2.</b> <b>Regresión en zona I</b>
<b>Control cada 2 semanas</b> <b>Zona II grado 1</b> <b>Regresión en zona II</b>
<b>Control cada 2 o 3 semanas:</b> <b>Zona II stop (no ROP)</b> <b>Zona III grado 2 o 3</b> <b>Regresión en zona III</b>

Tabla 8. Recomendaciones de seguimiento de ROP en España.

#### 1.4.2.3.4. Finalización de las revisiones

Los controles de fondo de ojo pueden finalizarse cuando se cumpla:

- vascularización retiniana completa en 360°, o
- edad posmenstrual > 45 semanas y ausencia de enfermedad preumbral, o
- edad posmenstrual > 36 semanas con vascularización en zona III sin signos previos de ROP en al menos 2 exploraciones de fondo de ojo, o
- regresión de ROP con seguridad de no reactivación (aunque los pacientes con edad posmenstrual > 43 semanas generalmente se estabilizan, si ha existido ROP puede haber recaídas asociadas a: intervenciones quirúrgicas,



anestesia general para exploraciones o empeoramiento del estado general, p. ej., por sepsis).

#### 1.4.2.3.5. Metodología del examen oftalmológico

Las exploraciones se deben realizar por oftalmólogos con suficiente conocimiento y experiencia, para asegurar la identificación y la localización de los cambios de la retina en la ROP.

Se debe disponer de una ficha de registro de los pacientes incluidos en el programa de cribado del centro, donde consten los datos imprescindibles (datos personales y de filiación, fecha de nacimiento, edad gestacional y peso al nacimiento, fecha de la exploración con los datos clínicos pertinentes y fecha de los siguientes controles).

La exploración se realizará con oftalmoscopia indirecta y dilatación pupilar previa en la Unidad de Neonatología donde está ingresado el paciente. Debe establecerse una pauta de dilatación pupilar con midriáticos utilizando la dosis mínima eficaz para evitar los efectos secundarios de los midriáticos. Lo ideal es asociar bloqueadores parasimpáticos (tropicamida al 1% o ciclopentolato al 0,5% o 1%) con simpaticomiméticos (fenilefrina al 2,5% o 1%). La pauta de midriasis podrá establecerse en cada centro según estudios que demuestren eficacia y seguridad. La Unidad de Neonatología debería encargarse de la instrucción del personal auxiliar para la adecuada instilación de los midriáticos (correcta apertura palpebral, compresión del punto lagrimal tras instilación, limpieza del fármaco para evitar ingestiones accidentales, etc.). Debe ser

responsabilidad del auxiliar a cargo del prematuro que exista una midriasis adecuada en el momento de la exploración de fondo de ojo.

Cuando se utilicen blefarostatos, deben ser pediátricos y estériles para cada niño. Es imprescindible el lavado de manos entre las exploraciones para evitar el contagio de infecciones nosocomiales. El Servicio de Neonatología establecerá las pautas de aislamiento necesario en cada caso (uso de guantes, batas, etc.). Hay que asegurar el bienestar del prematuro durante la exploración.

El auxiliar encargado del prematuro debería ayudar a la adecuada colocación del mismo y realizar las medidas necesarias para evitar la pérdida de temperatura. El neonatólogo, por su parte, debería establecer las medidas necesarias de analgesia y de monitorización. Se debe utilizar colirio anestésico (oxibuprocaina) antes del inicio de la exploración y de la colocación del blefarostato en caso de su uso.

La exploración del fondo de ojo se iniciará en el polo posterior, sin indentación escleral para evitar cambios en el plus, si lo hubiera, y después se examinará la retina periférica utilizando, si fuera necesario, indentación escleral. El oftalmólogo debe anotar los resultados de la exploración en la historia clínica del paciente y en la ficha de registro. Si aparecen signos de ROP, deben especificarse la zona, el estadio, la extensión horaria y la presencia de signos plus, siguiendo la clasificación internacional de la ROP (24).

#### 1.4.2.4. Protocolo de cribado de ROP en el Hospital Universitario

La Paz desde el año 2010

##### 1.4.2.4.1. Indicaciones

Serán sometidos a cribado de ROP los pretérminos que cumplan uno o varios de los siguientes criterios:

- Peso al nacimiento < 1251 gr y/o
- Edad gestacional al nacimiento < 32 semanas (determinada por los obstetras y neonatólogos de acuerdo a criterios clínicos, ecografía y fecha de la última menstruación de la madre) y/o
- Necesidad de oxigenoterapia prolongada o inestabilidad clínica, a criterio neonatológico.

##### 1.4.2.4.2. Inicio de los exámenes y esquema de revisiones

###### **Avascularidad**

Zona I: control en 1 semana

Zona II posterior: control en 1 semana

Zona II anterior: control en 2 semanas

Zona III: control en 3 semanas

**ROP grado 1 ó 2 sin enfermedad plus en zona II anterior o III: control en 2 semanas**

**ROP en zona I o II posterior o grado >2 en zona II o III: control en 1 semana**

Tabla 10. Protocolo de seguimiento en el cribado de la ROP en el Hospital Universitario La Paz.

Se comienza a la 4 semana de vida o partir de la 31 SEG, el criterio que sea más tardío. Las revisiones se pautan de acuerdo con el siguiente esquema (tabla 10).

#### 1.4.2.4.3. Metodología del examen oftalmológico (tabla 9)

RESUMEN METODOLOGÍA PARA LA EXPLORACIÓN DE PREMATUROS CON RIESGO DE ROP EN HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ
- <b>Midriasis:</b> una gota de ciclopentolato al 0,5% y otra de fenilefrina al 2,5% repetidas a los 10 minutos comenzando una hora antes de la exploración
- <b>Material</b> para prematuros: blefarostatos para prematuros e indentadores esclerales esterilizados por autoclave. Pueden utilizarse indentadores de adultos, torundas de algodón o pinzas dentadas.
- Se realiza <b>indentación</b> directa sobre la esclera. Puede utilizarse <b>anestésico tópico</b>
- <b>Oftalmoscopia binocular indirecta siempre</b>
- <b>Intensidad de luz del oftalmoscopio:</b> la menor que permita una exploración concluyente (evitar fototoxicidad)
- Disminuir la <b>iluminación ambiental</b> al máximo
- Ayudante que <b>sujete al niño y humidifique la córnea</b>
- La <b>conjuntiva puede lacerarse con la indentación, en ese caso instilar antibioterapia tópica</b>
- Anotar en <b>fichas especiales</b> preparadas para esta patología los hallazgos y la recomendación de seguimiento (figura 11)

Tabla 9. Resumen de la metodología de exploración oftalmoscópica para el cribado de ROP en el Hospital Universitario La Paz.


Se instila de colirio de ciclopentolato al 0,5% y colirio de fenilefrina al 2,5% en dos ocasiones separadas 10 minutos, aproximadamente una hora antes de la exploración para obtener una midriasis adecuada. Se utiliza siempre el


oftalmoscopio binocular indirecto, blefarostatos para pretérminos e indentadores esclerales, esterilizados para cada caso (figura 10) Para reducir el estrés exploratorio, se emplean anestésico tópico doble, una sujeción cuidadosa y sacarosa oral.



Figura 10. Exploración oftalmológica para el despistaje de ROP en el Hospital Universitario La Paz, con la ayuda de blefarostatos infantiles, indentación, y sujeción mecánica del prematuro.





**Hospital Universitario La Paz**  
SaludMadrid  Comunidad de Madrid

**OFTALMOLOGIA INFANTIL**

Cód. 010843

FECHA EXPLORACION \_\_\_\_\_

APELLIDOS \_\_\_\_\_ NOMBRE \_\_\_\_\_ N.H. \_\_\_\_\_

PESO AL NACER \_\_\_\_\_ PESO ACTUAL \_\_\_\_\_

EDAD GESTACIONAL \_\_\_\_\_ EDAD ACTUAL \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ DISTRES RRN \_\_\_\_\_ SEPSIS \_\_\_\_\_

DUCTUS AP \_\_\_\_\_ HEMORRAGIA IC \_\_\_\_\_

TRASFUSIONES y ET \_\_\_\_\_ ENTEROCOLITIS N \_\_\_\_\_

FACTORES MATERNOS \_\_\_\_\_

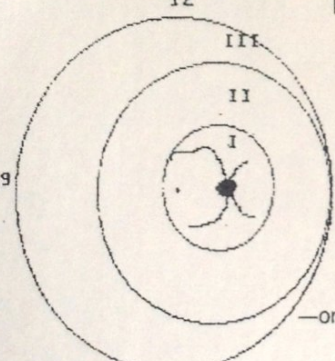
TEST DE APGAR \_\_\_\_\_ APNEAS \_\_\_\_\_

02 \_\_\_\_\_

**RIESGO ROP**

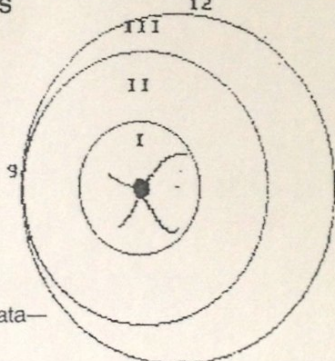
OD	OI
leve	leve
medio	medio
grave	grave

12  
III  
II  
I



9 3  
6  
OJO DERECHO

12  
III  
II  
I



9 3  
6  
OJO IZQUIERDO

Ojo Derecho

	ZONA III	ZONA II	ZONA I
11-12		12-1	
10-11		1-2	
9-10		2-3	
8-9		3-4	
7-8		4-5	
6-7		5-6	

Ojo Izquierdo

	ZONA I	ZONA II	ZONA III
11-12		12-1	
10-11		1-2	
9-10		2-3	
8-9		3-4	
7-8		4-5	
6-7		5-6	

0-No se puede ver oftalmoscópicamente

1-Línea de demarcación

2-Cresta

3-Cresta y proliferación vítrea

4-4a. DR sin afectación macular

5-4b. DR con afectación macular

6-5. DR con total túnel abierto

7-5. DR total con túnel estrecho

8-5. DR total con túnel indeterminado

9-AVASCULAR, retina reaplicada, no retinopatía por el momento

Figura 11: Ficha para la recogida de datos de las exploraciones de prematuros con riesgo de ROP en el Hospital Universitario La Paz

## 1.5. Refinamiento de los protocolos de despistaje

### 1.5.1. Modelos de predicción de riesgo de retinopatía avanzada

La prioridad en el cribado de la ROP es evitar la ceguera prevenible en absolutamente todos los casos, por lo que los modelos actuales de cribado poseen una alta sensibilidad, pero baja especificidad. Esto supone que la mayoría de los pacientes examinados no desarrollan ROP grave, y solo requieren tratamiento entorno al 10% de los niños examinados.

Los criterios actuales de cribado de ROP son un modelo de predicción simple basado en dos predictores: edad gestacional al nacimiento y peso del recién nacido, utilizados de forma dicotómica. La necesidad de exámenes se determina por el grado de prematuridad al nacimiento, utilizando dos niveles de corte, pero otros muchos factores, considerados de riesgo, no se utilizan de una forma sistemática. Sin embargo, aunque los criterios actuales de cribado no consideren de una forma sistemática el curso clínico postnatal, la importancia de este queda intuitivamente reconocida al incluir el “curso clínico inestable” (a criterio del neonatólogo) como criterio de despistaje (164).

Los modelos estadísticos (pronósticos) permiten al examinador predecir el riesgo de un paciente de desarrollar un evento médico específico (143). Por ello, basándose en los factores postnatales, se han desarrollado algoritmos para intentar mejorar la predicción temprana del desarrollo de ROP grave.

### 1.5.2. Niveles séricos de IGF-1 y modelos de predicción

Los modelos de riesgo en la ROP se basan en el crecimiento postnatal y/o en el IGF-1 sérico. Smith presentó un trabajo innovador, y Hellstrom y Lofqvist aportaron posteriormente la explicación fisiopatológica del modelo, fundamentada en las dos fases en que se desarrolla la ROP (65, 169-172).

Muchos trabajos de laboratorio han corroborado estos modelos (173-175). A nivel clínico, varios investigadores han demostrado que el déficit temprano y prolongado de IGF-1 y la lenta ganancia de peso postnatal están asociados con un riesgo mayor de desarrollar ROP grave (66, 171-173, 176).

Los niveles de IGF-1 sérico se correlacionan con el crecimiento fetal y postnatal, así que el crecimiento postnatal es una buena medida subrogada del IGF-1 sérico. Además, la medida del peso es simple, rápida, barata, y se realiza rutinariamente, mientras que el análisis del IGF-1 requiere la recogida de una muestra sanguínea, y un procesamiento de laboratorio más costoso y laborioso.

### 1.5.3. Modelo WINROP

El algoritmo WINROP (Weight, Insulin-like growth factor, Neonatal ROP) es un algoritmo en dos fases desarrollado en Suecia (172). En la primera fase, se monitorizó de forma semanal el peso y el nivel de IGF-I. Se utilizó el método de la supervivencia estadística para desarrollar un sistema de monitorización multivariante. El algoritmo utiliza todas las medidas (concretamente, las diferencias entre los valores observados y esperados) de IGF-1 y peso semanalmente respecto de una cohorte de pretérminos que no desarrollaron



ROP o solo ROP grado 1 desde el inicio. Si hay evidencia de retraso respecto de los valores esperados, el sistema emite una alarma.

Inicialmente, el algoritmo se desarrolló y validó utilizando los datos de 79 pretérminos con riesgo de ROP. Los 6 niños que requirieron tratamiento por ROP grave fueron correctamente identificados al menos 5 semanas antes del tratamiento (173). Otro estudio prospectivo en otra región de Suecia con 50 niños identificó los 9 niños que desarrollaron ROP proliferante con una media de 9 semanas antes del diagnóstico. Estos estudios utilizaban IGF-1 y el peso para predecir la ROP (171).

En una segunda fase, otro estudio retrospectivo sobre 353 niños en Suecia utilizando el algoritmo basado solo en la ganancia ponderal postnatal identificó 85 niños con riesgo de desarrollar ROP grave antes de la 32 SEG (177). Todos los niños que desarrollaron ROP proliferante (36) y todos los que requirieron tratamiento fueron correctamente identificados en este grupo. El tiempo medio desde la alarma al tratamiento fue de 9 semanas. Así, al poder excluir los niveles séricos de IGF-1 del algoritmo se simplificaría el despistaje a las medidas de peso solamente (que se obtienen fácil y rutinariamente), evitando el coste y estrés de las extracciones sanguíneas a los neonatos, y estaría disponible en áreas con recursos limitados.

Este algoritmo está disponible para su uso online ([www.winrop.com](http://www.winrop.com)) en todo el mundo.

#### 1.5.4. Otros modelos

Existen otros modelos predictivos del riesgo de ROP. El ROPScore fue desarrollado por Eckert y colaboradores (178), y consiste en una regresión logística utilizada para calcular el riesgo solo una vez para cada niño. El modelo incluye la ganancia ponderal en un único momento (6 semanas de vida postnatal) como proporción del peso al nacimiento y términos dicotómicos como las transfusiones sanguíneas y el uso de oxígeno en ventilación mecánica durante las primeras 6 semanas de vida. Este modelo demostró una sensibilidad del 98% y una especificidad del 56% en una cohorte de 474 niños en Brasil.

El modelo PINT ROP fue desarrollado por Binenbaum y colaboradores (176), a partir de una cohorte de 367 niños de alto riesgo con peso al nacimiento <1000 gr en el ensayo clínico aleatorizado PINT (Premature Infants in Need of Transfusion) con el peso y edad gestacional al nacimiento, y tasa diaria de ganancia ponderal calculada a partir de los pesos semanales. PINT ROP mostró una sensibilidad del 100% para los niños tratados, reduciendo un 30% la necesidad de revisiones en los pacientes de alto riesgo (179).

Cuando el PINT ROP se aplicó a una cohorte estadounidense de bajo riesgo, más representativa de los criterios actuales de despistaje (<1501 gr) se desarrolló el modelo CHOP ROP (Children's Hospital of Philadelphia ROP) (180). Entre los 524 niños del modelo, la sensibilidad para la ROP Tipo 1 fue del 100%, reduciendo un 49% el número de revisiones. Un normograma simplifica el modelo, pero los autores remarcan la necesidad de más estudios antes de la aplicación clínica del mismo (figura 12).

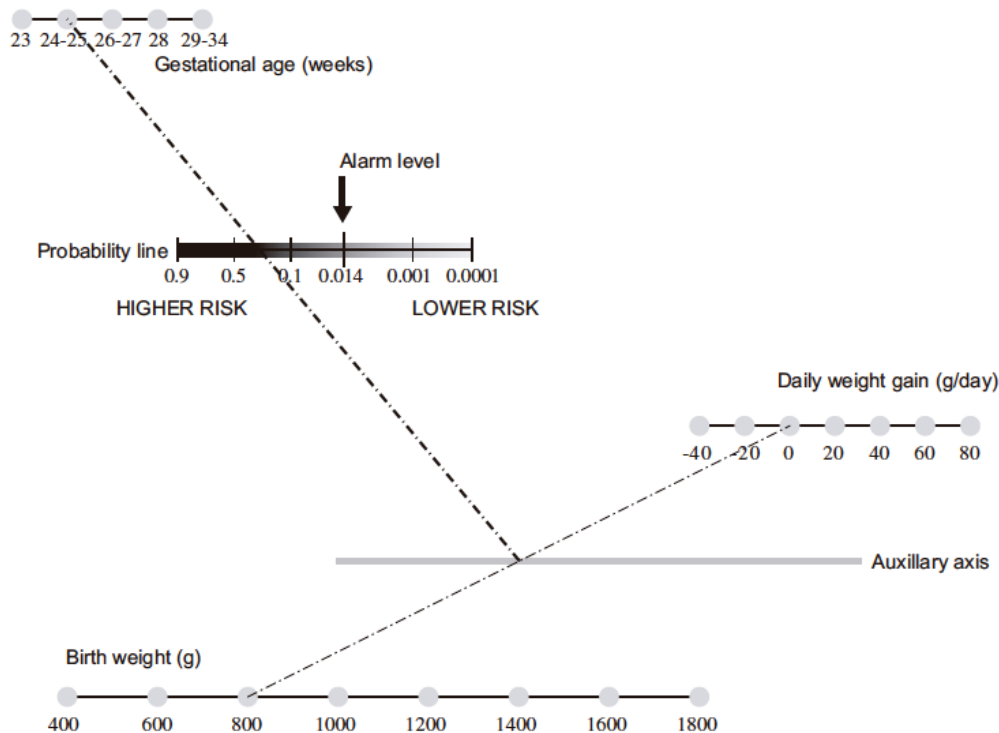


Figura 12. Normograma para la predicción del riesgo de ROP grave basado en el modelo CHOP ROP de ganancia ponderal diaria. Si el riesgo es superior a 0,014 se deben indicar revisiones oftalmológicas (176).

### 1.6. Tratamiento de la ROP

El tratamiento de la ROP grave empieza, lógicamente, por intentar prevenir su desarrollo. Dado que en la actualidad no puede considerarse que la ROP grave pueda evitarse, el objetivo del tratamiento es reducir el riesgo de evolución a un resultado anatómico y funcional desfavorable, como es el desprendimiento de retina. El progresivo desarrollo tecnológico y el mejor conocimiento de la fisiopatología de la ROP han producido un avance significativo en el abordaje de la ROP grave.

#### 1.6.1. Objetivos

El objetivo fundamental del tratamiento clásico es la ablación de la retina avascular periférica que produce factores vasoproliferantes derivados de la isquemia (32, 168). El tratamiento con crioterapia o fotocoagulación, además de destruir la retina isquémica, produce una cicatriz coriorretiniana que fija la retina a las capas externas incrementando su resistencia a la tracción del tejido proliferativo (25, 26).

Actualmente, con el uso de los agentes anti-VEGF, el tratamiento de la ROP se fundamenta en la modulación de la angiogénesis fisiológica y la angiogénesis patológica desde un abordaje molecular (27). Recordemos que el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) es importante tanto en el desarrollo vascular retiniano como en la angiogénesis patológica. Así, interferir en la señalización aberrante del VEGF que lleva a la neovascularización extrarretiniana en lugar de la vascularización fisiológica es el objetivo de estos tratamientos.

#### 1.6.2. Indicaciones

Universalmente se acepta que ha de tratarse la enfermedad en grado umbral, tal como fue definida por el estudio CRYO-ROP (25, 181). Recordemos que este se refería a la existencia de 5 sectores retinianos de 30° contiguos u 8 acumulativos de grado 3 con enfermedad plus en las zonas I o II. Una vez detectada la enfermedad umbral, el tratamiento debe llevarse a cabo precozmente, en las primeras 48-72 horas.

A este estadio umbral se le atribuyó un riesgo teórico de evolucionar a un desprendimiento de retina del 50%, pero dicho estudio demostró que en la práctica el riesgo de evolución a desprendimiento de retina era significativamente mayor. De este modo surgiría el estudio multicéntrico para el tratamiento precoz de la ROP, denominado ETROP (182), que identificó factores de alto riesgo en un estadio preumbral (26, 183) definiéndose una ROP Tipo 1 (de alto riesgo), en la que estaría indicado el tratamiento precoz (en menos de 48-72 horas) y una ROP tipo 2, en la que estaría indicada la observación y únicamente se trataría en caso de apreciarse progresión al tipo 1 o a ROP umbral.

Siguiendo este nuevo protocolo, se redujeron los resultados estructurales desfavorables del 15,6% al 9,1% ( $p < 0.001$ ) a los 9 meses, y los resultados visuales desfavorables pasaron del 19,5% al 14,5% ( $p = 0.01$ ) (26). Pese a todo, es obvio que la reducción absoluta del riesgo es escasa, y supone un elevado NNT (Number Needed to Treat) de ojos que deben ser tratados para observar beneficio (184, 185), a la par que se describió un mayor número de efectos adversos (26, 185) .

Por todo ello, el ETROP se considera en la actualidad una referencia clínica relevante para el tratamiento precoz en la zona I, pero la indicación del tratamiento precoz en zona II no goza de aceptación universal (186, 187).

#### 1.6.2.1. Indicaciones en el Hospital Universitario La Paz

En el Hospital Universitario La Paz se realiza fotocoagulación con láser de diodo para la ROP desde 1990. Inicialmente, se empleaba el criterio umbral como indicación de tratamiento. Pero de acuerdo con los resultados del estudio

ETROP publicados en 2003 (26), se estableció un algoritmo clínico nuevo como guía para la intervención terapéutica en los ojos con ROP grave. Actualmente, está indicado un tratamiento precoz en los ojos con ROP del Tipo 1, recomendándose controles en los ojos con ROP Tipo 2 (tabla 11).

<b>ROP Tipo 1 (de Alto Riesgo)</b>	<b>ROP Tipo 2</b>
<b>Zona I</b>	<b>Zona I</b>
<b>Cualquier grado con enfermedad plus</b>	Grado 1 sin enfermedad plus
<b>Grado 3 sin enfermedad plus</b>	Grado 2 sin enfermedad plus
<b>Zona II</b>	<b>Zona II</b>
<b>Grado 2 con enfermedad plus</b>	Grado 2 sin enfermedad plus
<b>Grado 3 con enfermedad plus</b>	Grado 3 sin enfermedad plus
<b>TRATAMIENTO PRECOZ (48-7h)</b>	<b>OBSERVACIÓN</b>

Tabla 11: Indicaciones de tratamiento de ROP grave en el Hospital Universitario la Paz en el período 2004-2013, concordante con el estudio ETROP.

En los casos en que se detecte ROP Tipo 1, se realiza por tanto fotocoagulación con laser de Diodo. En caso no disponer del láser, se utiliza la crioterapia.

### 1.6.3. Procedimientos

#### 1.6.3.1. Crioterapia

##### 1.6.3.1.1. Precedentes históricos

Los primeros trabajos publicados sobre el tratamiento de la ROP corresponden a Payne y Patz (188). El objetivo era la destrucción del tejido fibrovascular

proliferante, criterio que tuvo moderada aceptación (189, 190). Paralelamente, otros autores propugnaban destruir la retina avascular, abordaje terapéutico que acabaría imponiéndose (191-194).

Los resultados favorables obtenidos en los estadios agudos de la ROP motivaron el desarrollo del estudio CRYO-ROP (181, 195-201 ), que evidenció la eficacia del tratamiento de la enfermedad en estadio umbral en un total de 291 niños aleatorizados.

En los resultados publicados a los 15 años del inicio del estudio, se ratificó la superioridad del tratamiento frente a la observación. En cuanto a los resultados estructurales desfavorables, se apreció un 30% en el grupo de pacientes tratados frente a un 51,9% en el grupo de controles. En relación con los resultados visuales desfavorables (agudeza visual  $\leq 20/200$ ) se apreció un 44,7% en el grupo de tratamiento frente a un 64,3% en el grupo control (200, 201). Actualmente, siguen siendo los resultados de referencia con los que se comparan las intervenciones realizadas en la ROP.

#### 1.6.3.1.2. Consideraciones preoperatorias

##### 1.6.3.1.2.1. Anestesia

La crioterapia es un procedimiento doloroso, por lo que requiere una anestesia general, monitorización cardiorrespiratoria completa y pulsioximetría, por existir riesgo de bradicardia, asistolia y pausas de apnea (181).

No obstante, algunos autores han realizado este procedimiento empleando anestesia local (tópica o subconjuntival) (202).

#### 1.6.3.1.2.2. Midriasis

No existe consenso en cuanto a los fármacos a emplear, las concentraciones y la pauta de instilación. Una de las pautas más extendidas es el uso de ciclopentolato al 0,5% y fenilefrina al 2,5%, repitiendo la instilación a los 30 minutos, en caso necesario. Este procedimiento debe realizarse una hora antes de la exploración oftalmológica y/o del tratamiento.

Algunos centros prefieren fenilefrina al 2,5% y tropicamida al 0,5%, por los efectos adversos del ciclopentolato tópico en prematuros: elevación significativa del pulso y presión sanguínea, y la mayor seguridad relativa de la tropicamida tópica (160, 203-205).

#### 1.6.3.1.3. Metodología de la crioterapia

##### 1.6.3.1.3.1. Instrumental

Para aplicar la crioterapia se precisan: criodos de retina convencionales y un oftalmoscopio binocular indirecto, para controlar la correcta aplicación del tratamiento.

##### 1.6.3.1.3.2. Técnica

Se aplica la criosonda transescleralmente el tiempo necesario hasta observar el blanqueamiento de la retina avascular que se está tratando (generalmente entre 3 y 6 segundos). Debe esperarse a la descongelación antes de retirar el criodo, para evitar dañar la esclera del prematuro, la cual se desgarraría fácilmente. Las aplicaciones de la criosonda deben ser contiguas, realizando una criocoagulación de toda la retina avascular hasta la extrema periferia, y pudiendo incluirse la cresta proliferativa (figura 13).



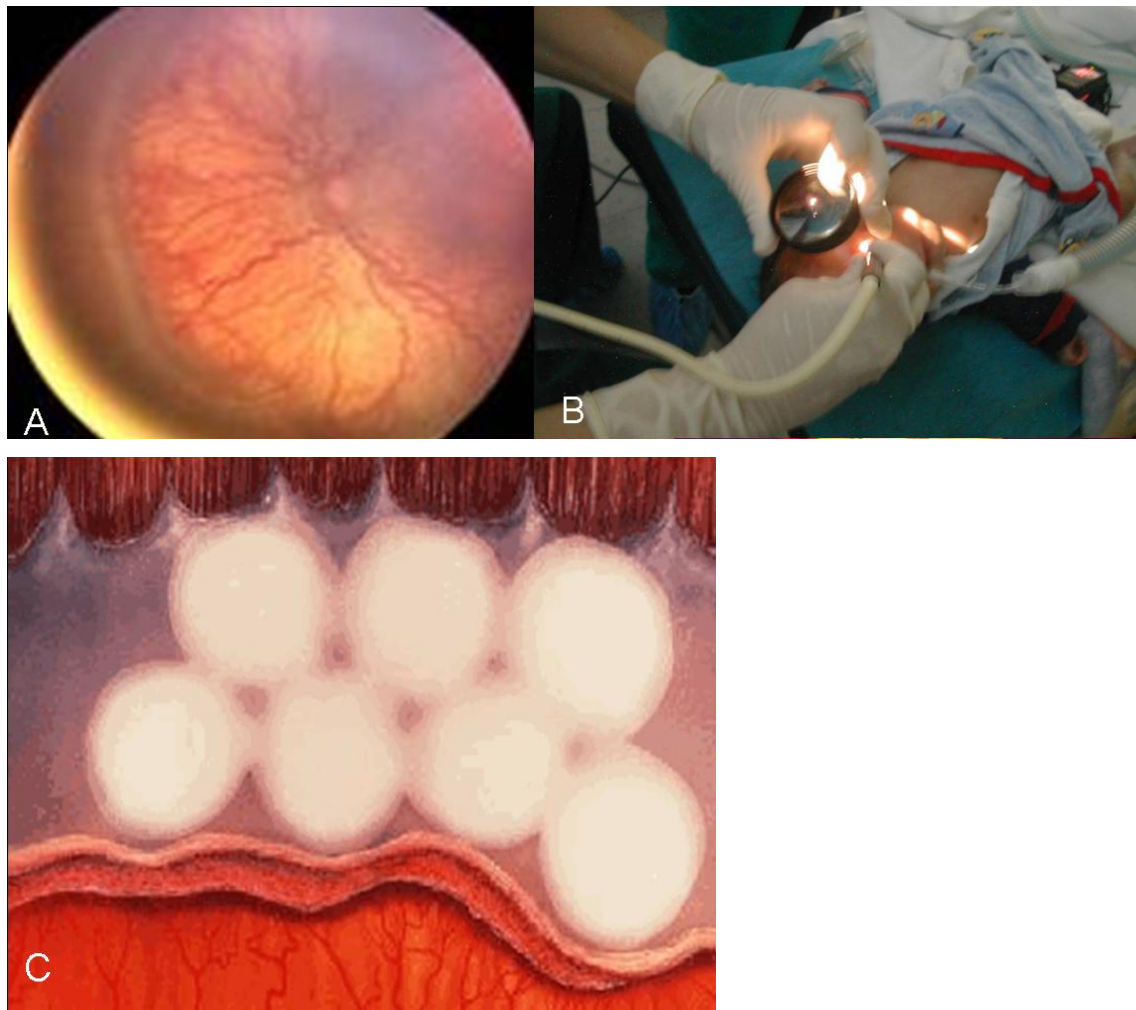


Figura 13. A: Aspecto funduscópico de ROP estadio umbral. B: Aplicación transescleral con la criosonda. C: Diagrama de aplicación de la crioterapia en la retina avascular.

#### 1.6.3.1.4. Resultados

El estudio multicéntrico CRYO-ROP demostró la eficacia del tratamiento sobre un total de 291 niños incluidos en el protocolo. El tratamiento redujo el riesgo de padecer un desprendimiento de retina en casi un 50% (tablas 12 y 13), apreciándose una evolución anatómica desfavorable al año del procedimiento en un 25% de los ojos tratados. Los resultados a largo plazo demuestran una eficacia mantenida (a los 15 años, se observaron resultados estructurales desfavorables en un 30% de los ojos tratados frente a un 51,9%

de los ojos del grupo control). Como efectos adversos de esta terapia se han descrito la afectación campimétrica (199, 206) y la miopización del ojo (207).

	<b>Tratados</b>		<b>No tratados</b>		<b>Valor <i>P</i></b>
	<b>Nº</b>	<b>% desfavorable</b>	<b>Nº</b>	<b>% desfavorable</b>	
<b>Casos simétricos</b>	137	24,1%	136	45,6%	0.00001
<b>Casos asimétricos</b>	19	5,3%	13	15,4%	0.34
<b>Total</b>	156	21,8%	149	43%	<0.00001

Tabla 12. Comparación de los resultados anatómicos en el grupo de tratamiento frente al grupo control a los 3 meses en estudio CRYOROP: evaluación fotográfica. N: número de pacientes; % desfavorables: porcentaje de resultados desfavorables.

	<b>Tratados</b>		<b>No tratados</b>		<b>Valor <i>P</i></b>
	<b>Nº</b>	<b>% desfavorable</b>	<b>Nº</b>	<b>% desfavorable</b>	
<b>Casos simétricos</b>	134	23,1%	134	47,8%	<0.00001
<b>Casos asimétricos</b>	19	26,3%	13	23,1%	0.84
<b>Total</b>	153	23,5%	147	45,6%	<0.00001

Tabla 13. Comparación de los resultados anatómicos desfavorables en el grupo de tratamiento frente al grupo control a los 3 meses en estudio CRYOROP: evaluación clínica. N: número de pacientes; % desfavorables: porcentaje de resultados desfavorables.

#### 1.6.3.1.5. Complicaciones

La crioterapia generalmente no ocasiona complicaciones graves. Pueden producirse laceraciones conjuntivales, quémosis, hemorragias conjuntivales o subconjuntivales, así como hemorragias intraoculares, las cuales se detectan hasta en el 20% de los casos, y son por lo general retinianas o prerretinianas (208) y no influyen en el resultado del tratamiento.

En los ojos sometidos tanto a criopexia como a fotocoagulación (209), se ha descrito un vítreo anormal que podría agravar la tracción vitreorretiniana. Esto podría ser la causa del desprendimiento de retina que aparece a medio o largo plazo en algunos de estos pacientes

#### 1.6.3.2. Fotocoagulación

##### 1.6.3.2.1. Precedentes históricos

Los primeros investigadores que aplicaron el xenón para el tratamiento de la ROP fueron japoneses, destacando los trabajos de Nagata y su grupo con el arco de xenón (210-212). El objetivo era ocluir la neovascularización periférica. Los resultados fueron muy variables (213).

Esta situación, junto al hecho de requerirse una instrumentación sofisticada y ser un tratamiento relativamente complicado de realizar (por la disposición periférica de los neovasos), provocaron que este tratamiento no fuera muy aceptado.

A principios de la década de los 90, conociéndose ya la utilidad de la crioterapia en la ROP tras el estudio CRYO-ROP, volvió a recuperarse el interés por la fotocoagulación en la ROP (214-216). Se trataron los casos que serían indicación de tratamiento según el protocolo para la crioterapia,

realizando la ablación de la retina avascular periférica con el laser de argón unido al oftalmoscopio binocular indirecto. Posteriormente, se introdujo el láser de diodo (semiconductores), con mayor versatilidad y manejo sencillo, comenzando a compararse los resultados de la fotocoagulación con este tipo de láser frente a la crioterapia (217, 218, 219). La eficacia parecía similar o mayor con la fotocoagulación, pero claramente se apreció un menor número de complicaciones con esta técnica. A partir de entonces se multiplicaron los estudios sobre fotocoagulación con láser de diodo en la ROP, ratificándose su utilidad (220-229).

De forma progresiva, la fotocoagulación reemplazó a la crioterapia como tratamiento de elección en la ROP por: 1) la facilidad de aplicación, 2) el acceso más fácil a la ROP posterior, sin requerir peritomías conjuntivales, 3) la menor frecuencia (y gravedad) de complicaciones, 4) la eficacia superior en el tratamiento de la ROP en zona I (217, 220, 221), y 5) la menor afectación de la agudeza visual (217, 222) y la refracción final (miopía) (226-228, 230, 231).

#### 1.6.3.2.2. Consideraciones preoperatorias

##### 1.6.3.2.2.1. Anestesia

No existe consenso en cuanto a la fórmula anestésica recomendada para la fotocoagulación. Para algunos autores una de las ventajas principales de esta técnica es el hecho de ser menos dolorosa que la crioterapia y permitir su realización bajo anestesia tópica, evitando los riesgos asociados a una anestesia general en pacientes inestables como los que nos ocupan (202, 232, 233). Otros muchos autores siguen considerando necesaria bien la sedación o bien la anestesia general, para el mejor control en la aplicación de los

impactos, evitando complicaciones derivadas de movimientos intempestivos del ojo del niño (223, 233). Por ello, la anestesia general suele ser el procedimiento anestésico preferido por la mayoría de autores.

#### 1.6.3.2.2. Midriasis

Remitimos al apartado de midriasis en la crioterapia, puesto que las consideraciones en este procedimiento son idénticas.

#### 1.6.3.2.3. Metodología de la fotocoagulación

##### 1.6.3.2.3.1. Instrumental

Se requiere una fuente de láser, por lo general un láser de diodo, que produce una radiación con una longitud de onda cercana al infrarrojo (810 nm). El sistema se une a un oftalmoscopio binocular indirecto a través de una fibra óptica.

##### 1.6.3.2.3.2. Técnica

Generalmente los parámetros iniciales de fotocoagulación son: 300mW de potencia y 300 msec de duración, incrementándose la potencia hasta conseguir el blanqueamiento retiniano deseado. La tendencia actual es a la aplicación de impactos casi confluentes (229), con una distancia entre ellos equivalente a  $\frac{1}{2}$  ó  $\frac{1}{4}$  de impacto, tratando toda la retina avascular (exceptuando aquellos casos de ROP zona I o zona II posterior, en los que es aconsejable no tratar la zona yuxtamacular, por el riesgo de la extensión cicatricial posterior hacia la fóvea) (Figura 14).

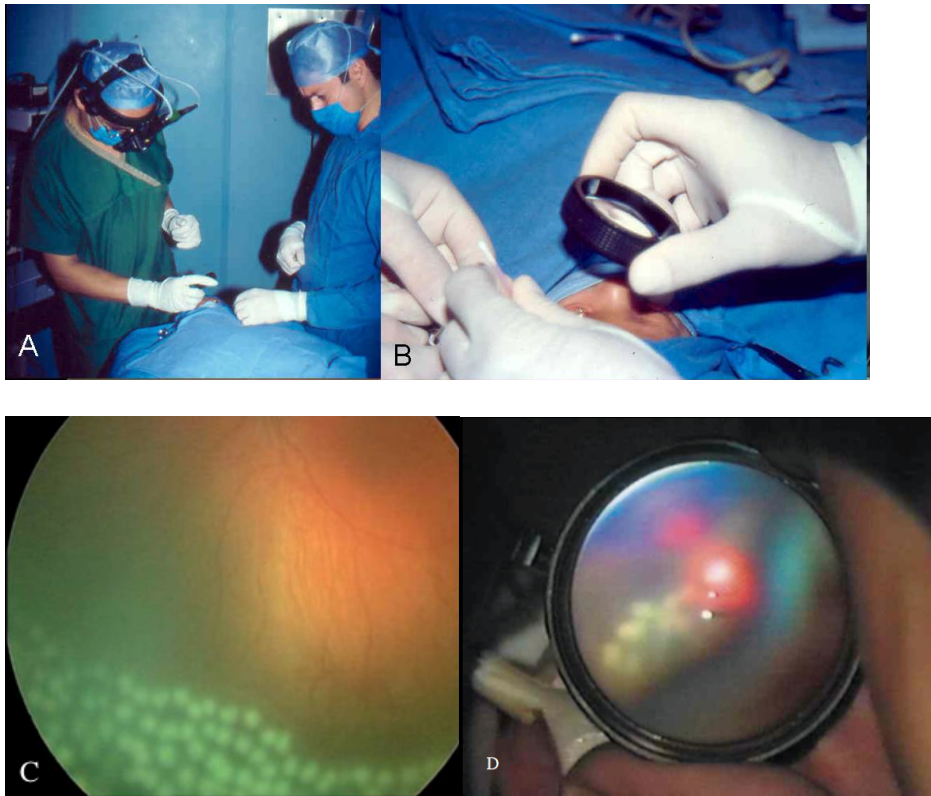


Figura 14. Fotocoagulación láser en la ROP grave. A: Oftalmoscopio con fuente de láser diodo incorporada. B: El láser se aplica transpupilarmente a través de una lente de 28 dioptrías. C: Imagen funduscópica inmediatamente después de la fotocoagulación, con el aspecto blanco de los impactos cuasi-confluentes de láser. D: Visualización durante la fotocoagulación.

#### 1.6.3.2.4. Resultados

El laser de Diodo se ha erigido como el tratamiento de elección en la ROP, por su seguridad y su mayor eficacia frente a la crioterapia en cuanto a resultados anatómicos, menos miopización inducida (226-228, 234) y mejor agudeza visual final (226, 227, 235).

#### 1.6.3.2.5. Complicaciones

La tasa de complicaciones del tratamiento láser es inferior a la de la crioterapia,

considerándose por ello más seguro. Hay que destacar la posibilidad de una quemadura accidental indeseada en cualquier zona de la retina, cataratas y el glaucoma de ángulo cerrado (236).

En relación a las cataratas, son más frecuentes en el caso de tratamiento con láser de argón debido a su longitud de onda, pudiendo provocar alteraciones en el segmento anterior del ojo (237). Pero igualmente se han descrito casos de cataratas visualmente significativas en ojos tratados con láser diodo (238-240).

#### 1.6.3.2.6. Metodología del tratamiento láser en el Hospital Universitario La Paz

El láser ha sido el tratamiento de elección en el Hospital Universitario La Paz durante el período 1990-2013 (241).

##### 1.6.3.2.6.1. Consideraciones previas al tratamiento

1. El tratamiento debe aplicarse máximo en las 48-72 horas posteriores al diagnóstico de la ROP grave.
2. El oftalmólogo y el anestesista deben presentar a los padres o tutores legales un consentimiento informado.
3. La midriasis preoperatoria se realiza utilizando la dosis mínima que evite los efectos secundarios de los midriáticos, pero que obtenga una midriasis eficaz y duradera para poder aplicar el láser (ciclopentolato al 0,5% con fenilefrina al 2,5%).

#### 1.6.3.2.6.2. Procedimiento

Se realiza bajo anestesia general, con intubación o mascarilla laríngea, a elección del anestesiólogo pediátrico, en la unidad neonatal.

Se aplica a través de oftalmoscopia indirecta.

- a. Instrumental: fuente de diodo de GaAlAs, de 813-814 nm (infrarrojo), unido a través de una fibra óptica a un oftalmoscopio binocular indirecto (figura 16). Para visualizar y aplicar el tratamiento se emplean lentes convencionales de oftalmoscopia y depresores esclerales convencionales .
- b. Técnica: la energía inicial es de aproximadamente 300 mW, el tiempo de aplicación de 200 mseg y el tiempo de repetición de 300 mseg. Se trata toda la retina avascular en una única sesión, salvo imposibilidad. Se tratan los 360° de retina avascular, aunque a veces se puede dejar sin tratar el meridiano temporal horizontal (figura 15).

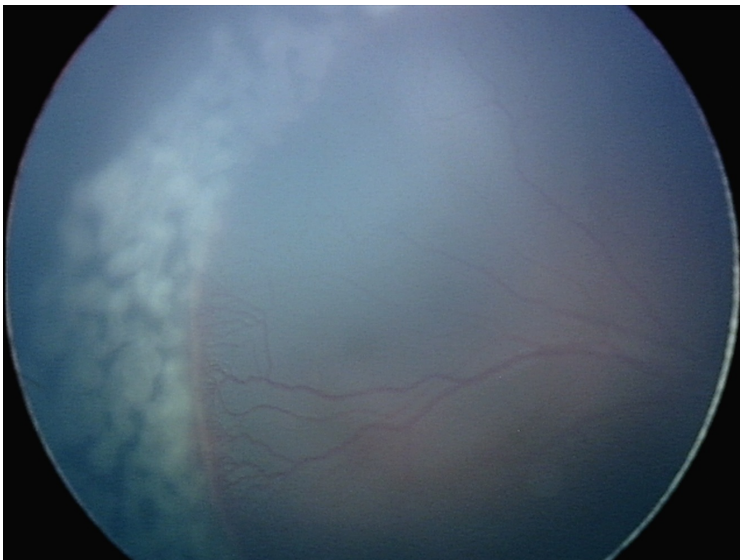


Figura 15. Aspecto funduscópico inmediatamente posterior a la realización de la fotocoagulación con láser de diodo semi-confluente para la ROP.



### 1.6.3.3. Fármacos antiangiogénicos

#### 1.6.3.3.1. Precedentes históricos

Desde el año 2007 se han comunicado múltiples series de casos en que se emplean agentes anti-VEGF en la ROP. Inicialmente se utilizaron como adyuvantes a la fotocoagulación (242-248). Posteriormente, se extendió su uso en monoterapia para la enfermedad (249-251). Y en el año 2011 se publicaron los resultados del único ensayo clínico aleatorizado de que se dispone hasta la fecha con esta indicación (27).

#### 1.6.3.3.2. Consideraciones preoperatorias

##### 1.6.3.3.2.1. Anestesia

La inyección intravítrea puede realizarse exclusivamente con anestesia local (tópica), con la inmovilización del prematuro mediante un ayudante y unas pinzas o torundas sobre la conjuntiva. Se puede instilar colirio anestésico doble (oxibuprocaina y tetracaína) o lidocaína al 2% de forma tópica.

##### 1.6.3.3.2.2. Midriasis

Las consideraciones son coincidentes con las expuestas previamente para los tratamientos anteriormente detallados (crioterapia y fotocoagulación).

#### 1.6.3.3.3. Metodología de la inyección

##### 1.6.3.3.3.1. Instrumental

Requiere un blefaróstato pediátrico estéril, povidona yodada al 5%, anestésico local y una aguja de 30 gauges, junto con la medicación, que se suministra generalmente desde la farmacia hospitalaria en una jeringa precargada de

insulina. Para marcar el punto de inyección a la distancia adecuada desde el limbo pueden utilizarse compases o marcadores.

#### 1.6.3.3.2. Técnica

Bajo condiciones de antisepsia local (instilación de povidona yodada al 5%), y tras la colocación del blefarostato infantil, se realiza la inyección a través de la *pars plana* del prematuro (aproximadamente a 1,5 mm de limbo) con una aguja de 30 gauges dirigida inicialmente de forma perpendicular al limbo y posteriormente hacia el disco óptico para reducir el riesgo de daño iatrógeno al cristalino. El volumen inyectado es aproximadamente la mitad del utilizado en los adultos (0.025ml). Al finalizar la inyección, se realiza un control oftalmoscópico para descartar daños iatrógenos sobre la retina o cristalino, y se controla la presión intraocular y la buena perfusión retiniana.

#### 1.6.3.3.4. Resultados

Aunque como decíamos se han comunicado numerosas series de casos, el estudio BEAT ROP es hasta la fecha el único ensayo clínico publicado con anticuerpos intravítreos anti-VEGF (bevacizumab 0,625mg/0,025ml) en ROP. En este, se comparaba la eficacia de bevacizumab frente al láser en 150 niños. Se aleatorizaron pacientes en lugar de ojos para reducir el posible efecto cruzado del fármaco, al pasar a la circulación sistémica. Se apreció una reducción estadísticamente significativa en la recurrencia de ROP grado 3 (a las 54 SEG) en zona I con la inyección de bevacizumab frente al láser (6% vs 42%,  $p=0,003$ ). Esta diferencia también fue significativa al combinar los resultados de las zonas I y II posterior (6% frente a 26%,  $p=0,002$ ). En muchos

ojos, la vascularización fisiológica progresó a zona II tras la inyección. El estudio fue demasiado pequeño para poder realizar estudios de seguridad y eficacia en otros tejidos. El seguimiento abarcó 54 semanas posgestacionales. No obstante, algunos otros estudios con agentes anti-VEGF han descrito complicaciones tardías mas allá de la 60 semana de edad gestacional, por lo que algunos autores juzgan como insuficiente el seguimiento de este ensayo. Se ha criticado la tasa excesivamente alta de recurrencias apreciadas con el láser convencional en este ensayo, de manera que si dicha tasa hubiera sido del 30% los resultados no habrían alcanzado la significación estadística (27).

La Academia Americana de Oftalmología y la Academia Americana de Pediatría han propuesto una guía para el uso de agentes anti-VEGF en ROP (164). Parece que una simple inyección intravítrea de anti-VEGF podría cambiar la historia natural de la ROP. No obstante, la reducción del VEGF sistémico puede tener implicaciones en otros órganos en desarrollo como el cerebro, los riñones o los pulmones de los pretérminos. Se ha descrito que el bevacizumab causa una mayor reducción sistémica de los niveles de VEGF en comparación con otro agente anti-VEGF, ranibizumab, lo que podría ser mas dañino para el prematuro (252, 253). No obstante, se ha visto que ranibizumab también reduce los niveles séricos de VEGF.

Actualmente, se contempla el uso de bevacizumab intravítreo en casos con opacidades corneales, lenticulares o vítreas que impidan el tratamiento laser, y en estadios 3 en zona I, pero no existe clara recomendación para zona II (164). Además, se sabe que se requiere un seguimiento mayor, puesto que como apuntábamos se han observado recurrencias tras el uso de agentes anti-VEGF más tardías que tras el tratamiento láser convencional.

#### 1.6.3.3.5. Complicaciones

Las complicaciones principales derivadas de la ruta de administración del fármaco son la infección (endoftalmitis), el sangrado conjuntival o intraocular y la formación de catarata. Además el fármaco puede inducir la contracción de las membranas fibrovasculares proliferantes pudiendo progresar o empeorar la tracción vitreorretiniana (245, 246).

#### 1.6.3.4. Indicaciones de retratamiento

En el estudio CRYO-ROP se definió como indicación de retratamiento la presencia de áreas de retina avascular no tratadas con enfermedad plus y:

- desprendimiento de retina sectorial adyacente a las áreas no tratadas o
- progresión de la proliferación fibrovascular contigua con las áreas no tratadas.

Estas indicaciones han cambiado con el empleo de fármacos antiangiogénicos o anti-VEGF, puesto que con ellos no es posible valorar si existen áreas de retina avascular sin ablación. Con el tratamiento farmacológico generalmente se considera indicación de retratamiento la recurrencia de la proliferación fibrovascular o la progresión del grado de ROP. A este respecto aún no existen unas indicaciones claras de retratamiento, ni de la intervención más adecuada en estos casos.

#### 1.6.3.4.1. Indicaciones de retratamiento y procedimientos en el Hospital Universitario La Paz

Si no existe una involución adecuada y existen áreas no tratadas en contigüidad con zonas proliferativas que se mantienen igual o han empeorado sin resolución de la enfermedad plus, se completa el tratamiento. Esto se lleva a cabo tras la segunda revisión semanal.

Si la retina avascular ha sido convenientemente tratada y no se aprecia ningún signo involutivo de la ROP, se propone:

- Aplicación de crioterapia
- Fotocoagulación de la retina vascular
- Colocación de un cerclaje escleral
- Inyección de un agente anti-VEGF intravítreo

#### 1.6.3.5. Resultado anatómico desfavorable

Se considera una evolución desfavorable tras la aplicación de la crioterapia (208) o fotocoagulación (219, 241), la presencia de:

- un desprendimiento retiniano en zona I, o
- un pliegue retiniano afectando la mácula, o
- una masa-tejido retrolental (que afecte al eje visual).

#### 1.6.3.6. Tratamiento quirúrgico

##### 1.6.3.6.1. Precedentes históricos

El uso de las técnicas de cirugía vitreorretiniana en la ROP se remonta a la década de los 60 (254). Los cerclajes esclerales reducen la tracción vitreorretiniana del tejido fibrovascular proliferante, mientras que la vitrectomía, además de esta acción, permite retirar el andamio por el que progresa el tejido fibrovascular proliferante y los factores vasoactivos que se encuentran en el vítreo, y permite además la realización de una fotocoagulación o criocoagulación retiniana adicional intraoperatoria en casos en que sea conveniente.

Los cerclajes esclerales fueron empleados sistemáticamente por algunos autores en los grados 3 avanzados (255), aunque su uso mayoritario han sido los grados 4, ya que en los grados 5 su efecto se ha visto que es limitado (256-258). Actualmente, se utilizan en los grados 4 A de origen predominantemente exudativo, y asociados a vitrectomía en los grados 4 y 5. La vitrectomía se aplicó a la ROP avanzada por primera vez en 1972 por Machmer (259, 260). Los abordajes inicialmente incluían la vía *pars plicata* (vitrectomía “cerrada”) y la vía transcorneal, a través de una trepanación (vitrectomía “a cielo abierto”) (261-267). La vía *pars plicata* fue la que con el tiempo se impuso y, posteriormente, se describió una variante de esta, la vitrectomía con preservación de cristalino (Lens Sparing Vitrectomy, LSV) por Trese, que se ha convertido en el procedimiento mayoritario de elección, siempre y cuando no exista contraindicación, por sus aparentemente mejores resultados (266).

En los próximos años se conocerán los resultados de la vitreolisis farmacológica coadyuvante a la cirugía que se están evaluando en un ensayo clínico aleatorizado en fase 2 para conocer la seguridad y eficacia de la

ocriplasma (molécula similar a la plasmina, aprobada por la FDA para la tracción vitreomacular del adulto) en la población pediátrica sometida a vitrectomía. Se espera que su uso pueda mejorar los resultados anatómicos y visuales de la reparación quirúrgica del desprendimiento retiniano en la ROP, tras la publicación de algunos casos con resultados exitosos en la separación de la hialoides posterior de la superficie retiniana en varias patologías vitreoretinianas pediátricas entre las que se incluía la ROP grado 5 (268-271).

#### 1.6.3.6.2. Consideraciones preoperatorias

##### 1.6.3.6.2.1. Anestesia

Estos procedimientos se realizan bajo anestesia general en todos los casos. Puede tratarse de actos quirúrgicos de larga duración, y el anestesista pediátrico debe valorar el estado de salud del niño y su tolerancia a él.

##### 1.6.3.6.2.2. Midriasis

Se aplica lo expuesto en el apartado respectivo de crioterapia.

#### 1.6.3.6.3. Metodología de la cirugía

##### 1.6.3.6.3.1. Instrumental

Para los cerclajes se emplean bandas duras de silicona del nº 240 (de unos 2,5 mm de ancho), suturándolas a la esclera con puntos no reabsorbibles de 5-0.

En el caso de las vitrectomías, se emplean los mismos aparatos de vitrectomía que para el adulto. Debido al reducido tamaño de los diámetros corneales de los pretérminos en las primeras semanas de vida en relación a los adultos, puede ser necesario emplear lentes de contacto de tipo pediátrico para la visualización durante la vitrectomía. Existen además instrumentos especialmente diseñados para la disección y delaminación de las membranas fibrovasculares de la ROP, como espátulas o picos. Y algunos autores emplean sistemas de endoiluminación con irrigación para realizar la vitrectomía a dos vías, aunque mayoritariamente suelen emplearse tres, como en los casos adultos.

#### 1.6.3.6.3.2. Técnica

El cerclaje escleral se coloca en el ojo del recién nacido de forma semejante al adulto, tras realizar una peritomía conjuntival. Como en el resto de patologías vitreoretinianas, su colocación en aquellos pacientes menores de un año exige un segundo procedimiento para su división o retirada de forma que el globo ocular no vea limitado su crecimiento. Esto suele realizarse a los 3 meses de la intervención (272).

La vitrectomía se lleva a cabo de forma semejante al adulto, aunque se utiliza la *pars plicata* preferentemente para evitar el daño iatrógeno en la retina desprendida y traccionada anteriormente por el tejido fibrovascular (figura 16). La vitrectomía puede realizarse junto con la eliminación del cristalino (lensectomía- vitrectomía, LV), cuando la transparencia de este no permite



realizar de forma segura la cirugía, la tracción periférica no puede eliminarse preservando el cristalino, o las adherencias retinolenticulares son extensas.

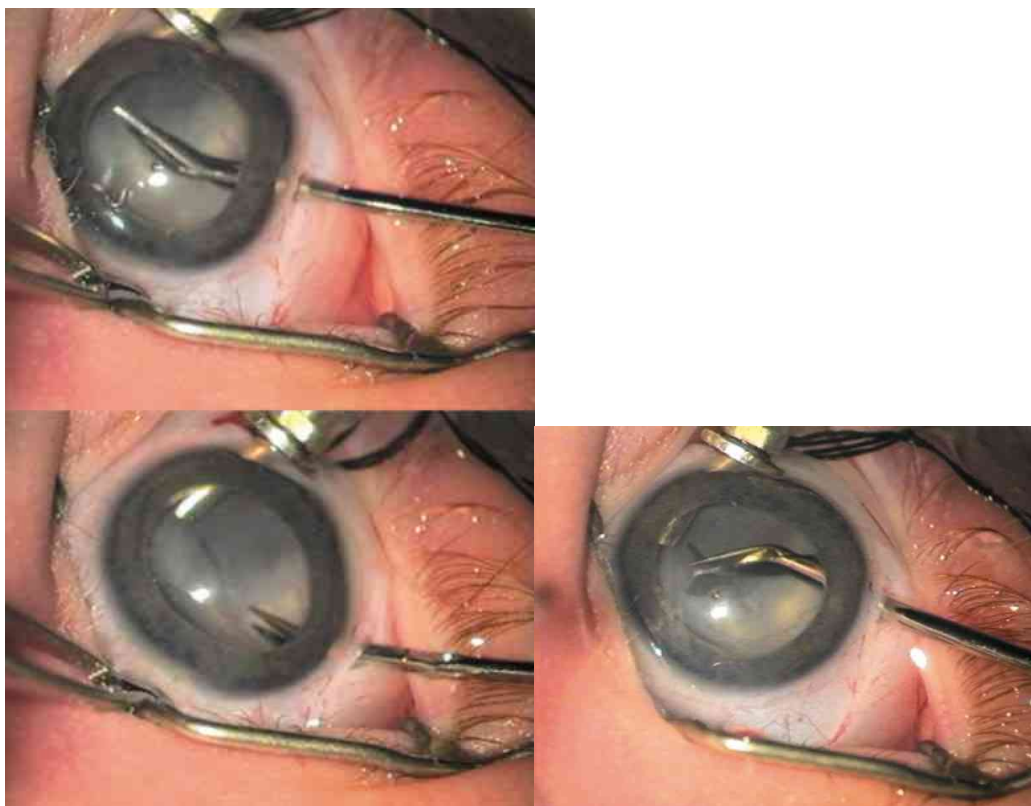


Figura 16: Disección y delaminación de membranas fibrovasculares en ROP avanzada (grado 5).

#### 1.6.3.6.4. Resultados

##### 1.6.3.6.4.1. Grado 4 A

Recientemente se han publicado los resultados visuales a largo plazo de varias series de casos con vitrectomía (LSV o LV) para el grado 4 A. Los resultados fueron la sumatoria de series de casos publicadas entre los años 1998 y 2011, y aunque era difícil extraer los datos de múltiples series de casos, el porcentaje medio de pacientes con visión superior a 20/200 a largo plazo tras la

vitrectomía para grado 4 A fue de aproximadamente el 50 al 60% de los casos (273, 274-277). En global, 84 de 108 ojos (78%) tuvieron visión de movimiento de manos o mejor, con solo 14 ojos con percepción luminosa o no percepción luminosa. En algunos de los pacientes, la visión no se pudo determinar por los problemas neurológicos. Capone y Trese (266) investigaron la eficacia de la LSV en el grado 4 A de origen traccional. Cuarenta ojos (31 pacientes) con grado 4 A fueron sometidos a LSV con un seguimiento medio de 12 meses. El 90% (36 de 40) de los ojos obtuvieron la reaplicación retiniana con fijación en la última revisión.

Carvounis evaluó el resultado refractivo de la LSV a 3 vías para el desprendimiento de retina subtotal en niños que habían recibido tratamiento láser completo por ROP umbral bilateralmente y que posteriormente desarrollaron un grado 4 A en uno de los ojos (278). Los ojos que recibieron la LSV se compararon con los adelfos. Se desarrolló significativamente menos miopía en los ojos que recibieron LSV comparados con los controles, lo que se atribuyó al desplazamiento posterior del cristalino en los ojos vitrectomizados, con una menor contribución a este efecto de una potencia corneal baja.

Hubbard recogió los resultados de la LSV en ojos con grado 4 A (279). En 21 de 25 ojos (84%) con grado 4 A se obtuvo la reaplicación completa, y 19 de 25 (76%) de estos ojos fueron capaces de fijar y seguir. Hinz (280) encontró una tasa de reaplicación tras un único procedimiento del 75% con cirugía escleral en 8 ojos con grado 4 A, mientras que Harnett (267) comparó la LSV con el cerclaje para los grados 4 A y 4 B, y tras un único procedimiento la LSV se asoció a una mayor tasa de reaplicación que el cerclaje (72% vs 31%, respectivamente). Curiosamente, al final del seguimiento, tras uno o más

procedimientos no hubo diferencia en la reaplicación entre la LSV y el cerclaje como primer procedimiento. Estos datos sugieren que la LSV como procedimiento inicial se asocia con mejores tasas de reaplicación en comparación con el cerclaje.

Los niños con grado 4 A tienen un buen potencial visual con la vitrectomía. Lakhanpal (274) y Prenner (273) han publicado series de casos con agudezas visuales medias de LogMAR 0,46 a 0,48 (escala Snellen de 20/58 a 20/60) para pacientes con grado 4 A que recibieron vitrectomía. Prenner también reveló el alentador resultado de que 11 de 23 ojos tuvieron visión de 20/40 o mejor tras la vitrectomía para el grado 4 A. Estos datos confirman que estos ojos tienen potencial para alcanzar buenos resultados visuales con la vitrectomía precoz.

Uno de los predictores de pobre resultado tras la cirugía vitreoretiniana en la ROP avanzada es la presencia de enfermedad plus en el momento de la cirugía (281). Yu (282) encontró un alto porcentaje (25%) de visión de no percepción de luz tras la cirugía en ojos que tenían enfermedad plus en el momento de la cirugía en una pequeña serie de casos.

#### 1.6.3.6.4.2. Grado 4 B

Los resultados visuales de la cirugía en los grados que afectan la mácula (4B) son peores que los del 4A. Revisando diferentes series de casos que comprenden un total de 141 ojos, solo el 12% de los casos tuvieron una visión de 20/200 o mejor (282, 283, 274-277, 284). Lakhanpal (274) describió los

resultados visuales de pacientes con grado 4B con éxito anatómico y vías neurológicas intactas, mostrando que en 16 ojos se alcanzó una visión media LogMAR de 1,03 (escala de Snellen aproximada de 20/200). El Rayes (282) publicó otra serie de resultados anatómicos y visuales tras LSV y LV para el grado 4B con 3 años de seguimiento. La reaplicación retiniana se consiguió en un 73,2% de los casos, sin diferencia entre la LV y la LSV, pero el resultado visual fue mejor tras la LSV, ya que un 70,8% de las LSV obtuvieron una visión de 20/800 o mejor en comparación con el 21,9% de los ojos sometidos a LV. También mostraron que más del 40% de los ojos operados con grado 4 B tenían una visión compatible con lectura cercana (visión mejor de 20/800).

#### 1.6.3.6.4.3. Grado 5

Desafortunadamente, los resultados visuales tras la cirugía para los grados 5 son generalmente pobres en comparación con grados los 4 A y 4B, y por lo general se requiere de más de una cirugía para reaplicación retiniana. El grupo de Cusick (285) analizó los resultados de las vitrectomías a 601 niños con grado 5 realizadas por Steve Charles, en un periodo de 24 años. Los resultados anatómicos se consideraron como: éxito (mácula aplicada), éxito parcial (mácula desprendida), fallo (desprendimiento de retina total), u ojo perdido (córnea opaca, seclusión o ptosis). La función visual se clasificó en >20/200, 20/200 a 5/200, movimiento de manos, percepción de luz o no percepción de luz. Con respecto a los resultados anatómicos de los 608 ojos con seguimiento disponible, se encontró un 28% de éxito, 5% de éxito parcial, 55% de fallo y 11% de ojos perdidos. Se alcanzó una función visual de

percepción de luz o mejor en 74% de los 183 ojos con datos de agudeza visual. Concluyeron que la cirugía resultó en éxito anatómico en aproximadamente 1/3 de los ojos con grado 5 y solo una minoría (8/183) alcanzaron visión mejor de 5/200.

Choi (284) revisó la visión y los resultados anatómicos de 87 ojos sometidos a vitrectomía para ROP avanzada, 78 de los cuales tenían grado 5. La LV se realizó en 80 ojos, y la LSV en solo 7. La reaplicación total se obtuvo en el 23% de los casos y parcial en 27,6%. Con respecto a los resultados visuales, la percepción de luz se alcanzó en el 48,3% de los casos, mientras que la fijación y seguimiento en el 17,2% de los ojos.

Kono (286) publicó una serie de casos de cirugía en 51 ojos con desprendimiento de retina total traccional (grado 5) en la que la LV fue el procedimiento realizado inicialmente. Para los casos sin éxito, en una segunda fase se realizó la colocación de cerclaje con vitrectomía, con inyección de gas o silicona y endofotocoagulación. En 33 de 51 ojos, se requirió la segunda intervención. La reaplicación retiniana se consiguió en el 47% de todos los casos. En 15 de los 24 ojos con éxito anatómico, la visión fue mejor de 20/600, de percepción luminosa en 3 ojos y de no percepción de luz en 1 ojo.

Kondo (40) encontró que los ojos con grado 5 tratados con LV eran más propensos a desarrollar un desprendimiento de retina recurrente en comparación con los ojos con grado 4B. En este trabajo, el 22% de las retinas con grado 5 se redesprendieron en comparación con el 5% con grado 4B.

#### 1.6.3.6.5. Complicaciones

Choi (284) et al describieron el desarrollo postoperatorio de glaucoma en el 33% de los grados 4B y 5, opacidad corneal en el 29%, cataratas en el 19% y estrabismo en el 38%. El sangrado vítreo postoperatorio es un mal factor pronóstico postoperatorio y el grupo de Yu presentó varios ojos con visión final de no percepción luminosa tras una vitrectomía complicada con hemovítreo (275). La hipertensión ocular y el glaucoma tienden a presentarse con más frecuencia tras la LV, hasta en el 68% de los ojos según una serie de El Rayes, aunque en la mayoría de los casos es controlable con tratamiento tópico hipotensor. La alta miopía, con anisometropía y ambliopía, son secuelas conocidas a largo plazo que pueden afectar al resultado visual en los casos tratados con cerclaje (282).

## **2.HIPÓTESIS PRINCIPAL Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO**





## 2.1 Hipótesis principal

El sistema WINROP® es un modelo sensible para el cribado de la ROP en nuestro país.

## 2.2. Objetivos del estudio

1. Conocer la incidencia y gravedad de la retinopatía del prematuro (ROP) en nuestro medio, a través del estudio del grupo de pretérminos nacidos en el Hospital Universitario La Paz durante el periodo de Mayo 2010 a Abril 2012 que cumplieran los criterios de cribado de ROP del centro.
2. Estudiar la relación de los principales factores clínicos postnatales con la ROP.
3. Validar la herramienta WINROP en la población referida.

Las preguntas fundamentales a que pretende responder la realización de este trabajo son:

- ¿Qué incidencia de ROP existe en la unidad neonatal de un centro terciario de referencia?
- ¿Qué incidencia de ROP grave existe en la unidad neonatal de un centro terciario de referencia?
- ¿Qué características epidemiológicas presentan los niños con ROP grave en nuestro medio?

## Hipótesis Principal y Objetivos del Estudio

- ¿Puede considerarse la ROP grave un marcador de morbilidad neonatal en los pretérminos con criterios de cribado de ROP?
- ¿Qué resultados anatómicos presenta el láser en indicación preumbral de alto riesgo (Tipo 1)?
- ¿Es válido el algoritmo WINROP en nuestro medio?

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**



### 3.1. Tipo de estudio

Estudio observacional, analítico, retrospectivo.

### 3.2. Período de estudio

Uno de Mayo de 2010 a 30 de abril de 2012. El inicio del periodo de estudio coincide con la implantación de los vigentes criterios de cribado para ROP y el protocolo de restricción de oxigenoterapia del centro.

### 3.3. Pacientes

Pacientes pretérminos nacidos en el centro con indicación de cribado de ROP por la presencia de uno o varios de los siguientes factores de riesgo:

- Edad gestacional (determinada por evaluación obstétrica, evaluación ultrasonográfica, fecha de la última menstruación de la madre) al nacimiento <32 SEG o
- Peso al nacimiento <1251 gr o
- Necesidad de oxigenoterapia prolongada ( $\geq 48$  horas) o inestabilidad clínica (a juicio del neonatólogo).

Los pacientes de estudio se identificaron introduciendo en el registro del servicio de neonatología los criterios antes expuestos junto con los términos “recién nacido vivo” y “nacimiento en Hospital La Paz”. Se obtuvieron listas

para cada uno de los criterios indicados, en las que además de los parámetros especificados, figuraban el nombre y apellidos, número de historia clínica, y fecha de nacimiento.

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes sin finalización del cribado (por *exitus* o traslado a su centro de origen), historia médica incompleta o falta de registro semanal de peso en más de una ocasión, o patología ocular o sistémica concomitante que pudiera interferir con la maduración vascular retiniana o con el desarrollo de ROP.

### 3.3.1. Caracterización demográfica y clínica de la muestra

Para caracterizar demográfica y clínicamente la población obtenida, se recogieron los siguientes factores peri y postnatales, creando una base de datos anónima en formato Excell:

- Peso al nacimiento (gramos).
- Edad gestacional al nacimiento (semanas + día/s).
- Test de Apgar al minuto 1 y 5 (puntuación entre 0 y 10 puntos basada en la evaluación clínica del recién nacido de acuerdo a cinco criterios definidos (tabla 14).
- Gestación única o múltiple (simple, doble, triple, cuádruple).
- Bajo peso para la edad gestacional al nacimiento (ausente o presente, definido como peso al nacimiento inferior al percentil 10 correspondiente para la edad gestacional).

- Maduración antenatal con corticoides (ausente, una dosis o ciclo incompleto, dos dosis o ciclo completo).
- Presencia y/o grado de daño neurológico (basado en hallazgos ecográficos): hemorragia intraventricular (grado I, II, III o IV y/o subependimaria)
- Presencia y requerimiento de tratamiento de *ductus arteriosus* persistente (DAP) (no tratado, tratado médicamente, tratamiento quirúrgico)
- Número de transfusiones de concentrado de hematíes
- Duración de la ventilación asistida (días con intubación endotraqueal o presión positiva continua en la vía aérea).

	0 puntos	1 punto	2 puntos	Acrónimo
Color de la piel	Todo azul	Extremidades azules	Normal	Apariencia
Frecuencia cardíaca	0	Menos de 100	Más de 100	Pulso
Reflejos e irritabilidad	Sin respuesta a estimulación	Mueca/ llanto débil al ser estimulado	Estornudos/ tos/ pataleo al ser estimulado	Gesto
Tono muscular	Ninguna	Alguna flexión	Movimiento activo	Actividad
Respiración	Ausente	Débil o irregular	Fuerte	Respiración

Tabla 14. Sistema de puntuación en el test de Apgar.

- Infección perinatal documentada microbiológicamente (cultivo o métodos de detección moleculares), exceptuando la colonización cutánea.
- Enterocolitis necrotizante (ECN) (ausente, tratada médicamente, tratada quirúrgicamente).
- Duración de la nutrición parenteral (días).

Se obtuvo la distribución de los pacientes estratificando por grupos de peso al nacimiento (< 750 gr, 750 a 999 gr,  $\geq$  1000 gr) y edad gestacional (< 28 SEG, 28 a 30 SEG,  $\geq$  31 SEG) al nacimiento.

### 3.3.2. Evaluación de la retinopatía del prematuro

Para el estudio de la ROP, se revisaron las fichas de exploración de fondo de ojo para pretérminos del centro, obteniendo:

- Criterios de cribado de ROP cumplidos por el paciente
- Edad gestacional de inicio de las revisiones oftalmológicas
- Número de exploraciones oftalmológicas por paciente
- Edad gestacional a la que se observa el mayor grado de retinopatía (en aquellos pacientes que desarrollaron algún grado de retinopatía).
- Zona retiniana más posterior en que se desarrolla retinopatía (en aquellos que desarrollaron algún grado de retinopatía):
  - Zona I
  - Zona II posterior
  - Zona II anterior
  - Zona III
- Grado máximo de ROP, de acuerdo con la clasificación internacional de la retinopatía de prematuro
- Los pacientes fueron clasificados en grupos de gravedad de ROP que aunaban el estadio, la localización de la retinopatía, y la presencia de enfermedad plus. Así, se encuadró a cada paciente



entre los siguientes grupos de gravedad (de acuerdo con el grado de gravedad más alto alcanzado en todas las revisiones):

- Madurez (grupo R0): no ROP, vascularización retiniana completa.
- Inmadurez vascular retiniana o ROP leve (grupo R1): avascularidad sin ROP o ROP leve.
- ROP moderada (grupo R2): ROP en grado superior a 1 o con presencia de plus, pero que no alcanza criterio preumbral Tipo 1.
- ROP grave (grupo R3): ROP preumbral de alto riesgo o Tipo 1 (de acuerdo con el estudio ETROP), con requerimiento de tratamiento (tabla 15).

Con los datos obtenidos, se calculan las incidencias de los grados y grupos de gravedad de ROP.

Se comparan el peso y la edad gestacional al nacimiento medio entre los distintos grupos de gravedad de ROP y los distintos grados de ROP.

Se realiza una correlación de los factores perinatales (edad gestacional al nacimiento, peso al nacimiento, test de Apgar al minuto 1 y 5, gestación única o múltiple, bajo peso al nacimiento para la edad gestacional, daño en sistema nervioso central detectado por ecografía, DAP, número de transfusiones, maduración antenatal con corticoides, días de asistencia respiratoria externa, infección microbiológicamente documentada, ECN, duración de la nutrición parenteral) con la gravedad y los distintos grados de ROP.

Se correlaciona el número de exploraciones oftalmológicas con los grados de ROP y con los grupos de gravedad.

	<b>ROP GRAVE, REQUIERE TRATAMIENTO (Grupo R3)</b>	<b>ROP MODERADA (Grupo R2)</b>	<b>ROP LEVE O INMADUREZ (Grupo R1)</b>	<b>MADUREZ RETINIANA (Grupo R0)</b>
<b>Zona I</b>	ROP 1+  ROP 2+  ROP 3-  ROP 3+ (<umbral)	Avascularidad  ROP 1-		
<b>Zona II</b>	ROP 2+ (grado 2 leve- moderado en zona II posterior, grado 2 moderado-grave en zona II anterior)  ROP 3-  ROP 3+ (<umbral)	ROP 1+  ROP 2-  ROP 2+ (grado 2 leve en zona II posterior, grado 2 leve-moderado en zona II anterior)	Avascularidad  ROP 1-	
<b>Zona III</b>	ROP 3+ (umbral)	ROP 1+  ROP 2+  ROP 3-  ROP 3+ (<umbral)	Avascularidad  ROP 1-  ROP 2	Madurez

Tabla 15. Grupos de gravedad de ROP, atendiendo al grado, localización y presencia de enfermedad plus. La presencia de enfermedad plus se designa con el símbolo +; la ausencia de enfermedad plus se designa con el símbolo -.

### 3.3.3. Estudio de los casos con ROP grave

Se realiza una comparación y correlación de la frecuencia y gravedad de las distintas variables perinatales del grupo de ROP grave con el resto de pacientes que no desarrolla ROP grave.

Se correlacionan los factores perinatales con el desarrollo de ROP grave.

Se obtiene la distribución de peso y edad gestacional al nacimiento por subgrupos en los pacientes con ROP grave.

Se obtienen, además de las variables demográficas y perinatales antes definidas para toda la muestra, los siguientes datos clínicos de ROP grave:

- Edad gestacional en el momento del diagnóstico de ROP grave.
- Zona de aparición de la ROP grave.
- Grado de ROP.
- Número de sesiones de tratamiento realizadas y número medio de impactos de láser por ojo de cada paciente (media entre ambos ojos).
- Resultado anatómico:
  - Favorable: regresión de la retinopatía, ausencia de alteración anatómica secundaria del polo posterior.
  - Desfavorable: progresión de la proliferación con evolución a grados 4 ó 5 y/o alteración anatómica secundaria del polo posterior.

#### 3.3.4. Validación de la herramienta WINROP

##### 3.3.4.1. Criterios de inclusión

Para el estudio de la ganancia ponderal postnatal y la validación del algoritmo WINROP, se recogieron los pesos al nacimiento y en cada semana de edad gestacional (individualmente para cada paciente), hasta la semana 45

o el momento del alta hospitalaria. Este dato fue obtenido de las historias clínicas neonatales de los pacientes.

Para el análisis WINROP, se excluyen aquellos pacientes con variación ponderal no fisiológica (hidrocefalia con requerimiento de punciones evacuadoras o cirugía, retención no fisiológica de líquidos, alteraciones malformativas o patologías que impliquen la colocación de elementos en el pretérmino que puedan artefactar las medidas ponderales como por ejemplo escayolas).

#### 3.3.4.2. Análisis con los métodos A y B

Se introducen retrospectiva y anónimamente en el sistema *online* WINROP ([www.winrop.com](http://www.winrop.com)) la fecha de nacimiento, la edad gestacional y el peso al nacimiento, así como los pesos de cada semana de edad gestacional hasta la aparición de “alarma de alto riesgo”, la 45 semana de edad gestacional, el alta hospitalaria o el fin del cribado oftalmológico. El análisis se realiza de dos formas: en la primera (método A), se introducen los pesos del paciente de todas las semanas de edad gestacional. En la segunda (método B), se introducen los pesos de todas las semanas gestacionales del paciente exceptuando la inmediatamente posterior a la del nacimiento, para considerar la influencia de la pérdida ponderal fisiológica. Esto es, si el paciente presentara una EG al nacimiento de 26 semanas, se introducirían los pesos de las semanas 26, 27, 28, 29, 30, etc. sucesivamente hasta la ocurrencia de alguno de los eventos antes mencionados para la finalización del análisis. En el caso del análisis con el método B, se suprimiría el peso de la semana gestacional 27, introduciendo todos los demás.

Se obtiene el porcentaje de pacientes en que se genera una alarma de alto riesgo y la distribución de las mismas en los distintos grupos de gravedad de ROP.

Se recoge el momento (edad gestacional) en que se genera la alarma de alto riesgo para el método A y para el método B.

Se compara la edad gestacional al diagnóstico de la máxima gravedad de ROP con la edad gestacional a la que se genera la alarma de alto riesgo para el método A y para el método B.

#### 3.4. Análisis estadístico

La descripción de los datos cualitativos se realiza en forma de frecuencias absolutas y porcentajes, y los datos cuantitativos mediante la media  $\pm$  desviación estándar, mediana, mínimo y máximo.

Los datos cualitativos se han comparado usando el test de la chi-cuadrado. Si se comparaban tablas de 2x2, se usó el test exacto de Fisher. En la comparación de datos cuantitativos entre dos grupos, se ha usado un test de la t'Student para datos independientes como prueba paramétrica, y el test de la U de Mann-Whitney como prueba no paramétrica, dependiendo de la distribución de los datos.

En la comparación de datos cuantitativos entre más de dos grupos, se ha utilizado un análisis de la varianza de un factor como prueba paramétrica y el test de Kruskal-Wallis como prueba no paramétrica, dependiendo de la distribución de los datos.

La correlación entre el grado y gravedad de la ROP y los datos cuantitativos (peso y semanas de edad gestacional al nacimiento, test de Apgar al minuto 1 y 5, número de transfusiones, días de asistencia ventilatoria, días con nutrición parenteral, y número de revisiones oftalmológicas), se ha estudiado mediante el coeficiente de correlación de Spearman ( $\rho$ ).

La relación entre el grado y gravedad de ROP y los factores cualitativos se ha estudiado mediante el test de la Chi-cuadrado.

Se ha realizado un análisis de Regresión Logística (univariante y multivariante) para estimar el efecto de los factores predictores de ROP grave, en términos de su “*Odds Ratio*” (OR). Se ha estimado dicho efecto mediante la estimación puntual y el Intervalo de Confianza del 95% (IC 95%).

La concordancia entre las semanas de edad gestacional al máximo grado de ROP y las semanas de EG para el momento de generación de la alarma de alto riesgo con el método A y el método B, se ha estudiado mediante la prueba de la T de Wilcoxon para dos muestras pareadas, estudiando el número de casos concordantes y discordantes.

En la validación del algoritmo WINROP, se ha descrito el porcentaje de casos con alarma de alto riesgo para el método A y el método B para cada grupo de gravedad de ROP.

Todos las pruebas estadísticas se han considerado bilaterales y como valores significativos, aquellos  $p$  inferiores 0.05. Los datos se han analizado con el programa estadístico SAS 9.13 (SAS Institute, Cary, NC USA).

## **4. RESULTADOS**





#### 4.1 Caracterización demográfica y clínica de la muestra

Se identificaron 353 pacientes registrados en la base de datos del servicio de neonatología con los criterios especificados.

De ellos, 51 pacientes fueron excluidos por no cumplir los criterios definidos para el estudio (dato erróneo en la base de datos), 4 por presentar otras patologías oculares o sistémicas que pudieran interferir con la aparición y desarrollo de la ROP (1 caso de síndrome de Down, 1 caso de retinopatía en sal y pimienta, 1 caso de síndrome de Potter, 1 caso de quilotrombosis), 1 paciente por historia clínica incompleta, y 11 pacientes por haber sido trasladados a otros centros antes de completar el cribado de ROP. De los 286 restantes, 40 fueron excluidos por *exitus* antes de finalizar el despistaje de ROP, y 21 por no disponer de información de cribado de ROP. La muestra final la compusieron 225 pacientes pretérminos con cribado oftalmológico y datos completos en la historia médica no oftalmológica. Estas cifras se ilustran en el diagrama siguiente (figura 17):

## Resultados

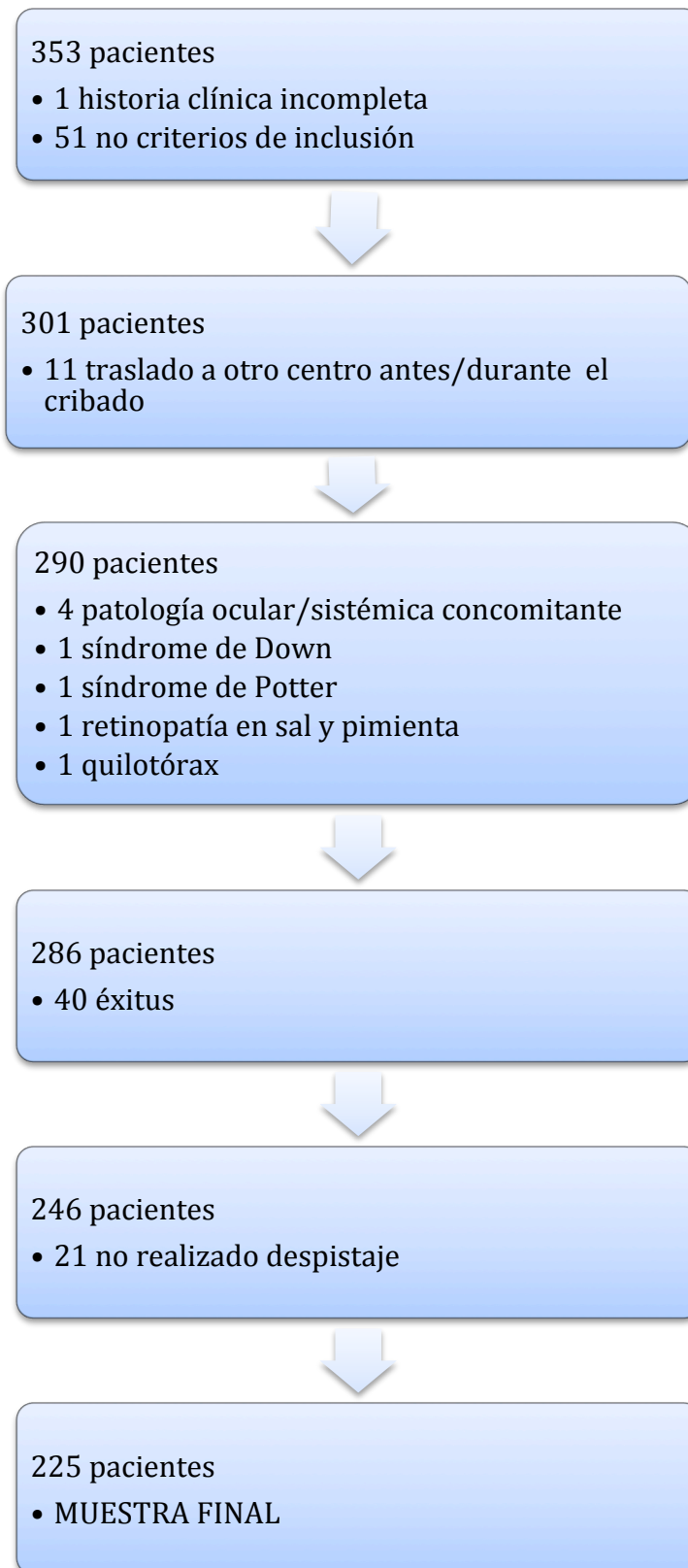


Figura 17. Diagrama de selección de la muestra del estudio.

#### 4.1.1. Peso al nacimiento

El peso al nacimiento medio de la muestra fue de  $1149,94 \pm 328,9$  gr (rango 448-1980).

#### 4.1.2. Edad gestacional al nacimiento

La edad gestacional media al nacimiento fue de  $28,83 \pm 2,17$  semanas (rango, 23,71- 33,71).

#### 4.1.3. Test de Apgar al minuto 1 y 5

El test de Apgar al minuto 1 y 5 medios fueron de  $6 \pm 1,9$  (0-9) y  $8 \pm 1,2$  (2-10), respectivamente (figura 18).

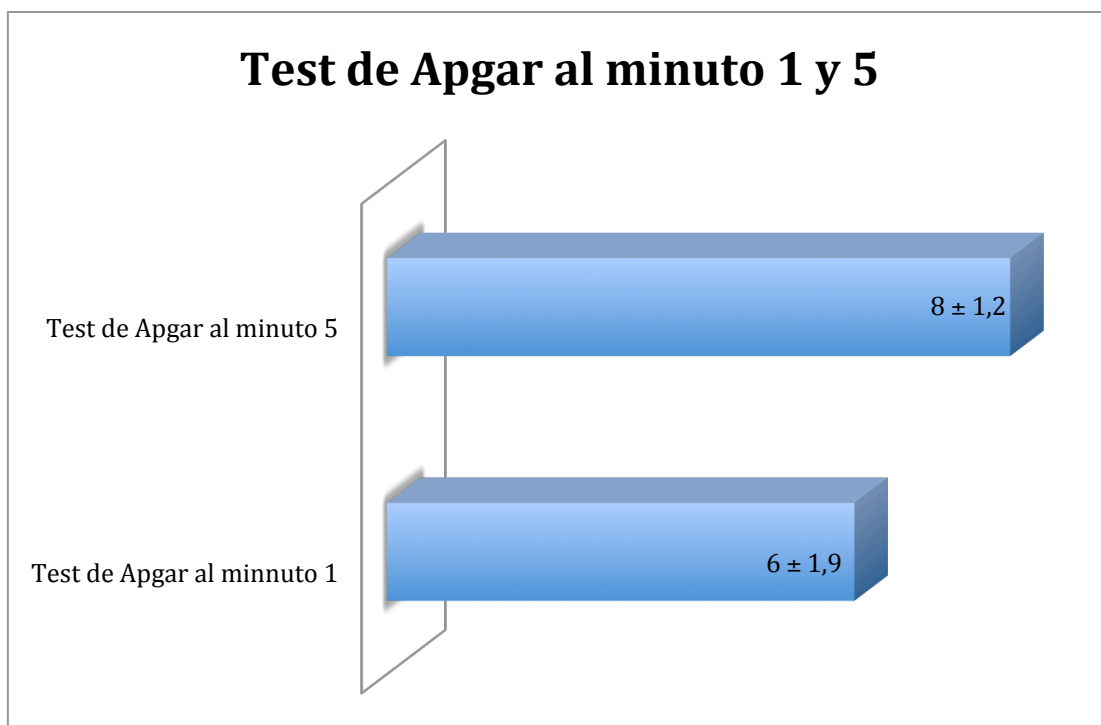


Figura 18. Test de Apgar al minuto 1 y 5 medios.

#### 4.1.4. Gestación única o múltiple

El 67,5% de los pacientes habían sido producto de gestaciones únicas, por un 26% de pacientes procedentes de gestaciones dobles y un 6% de triples (figura 19).

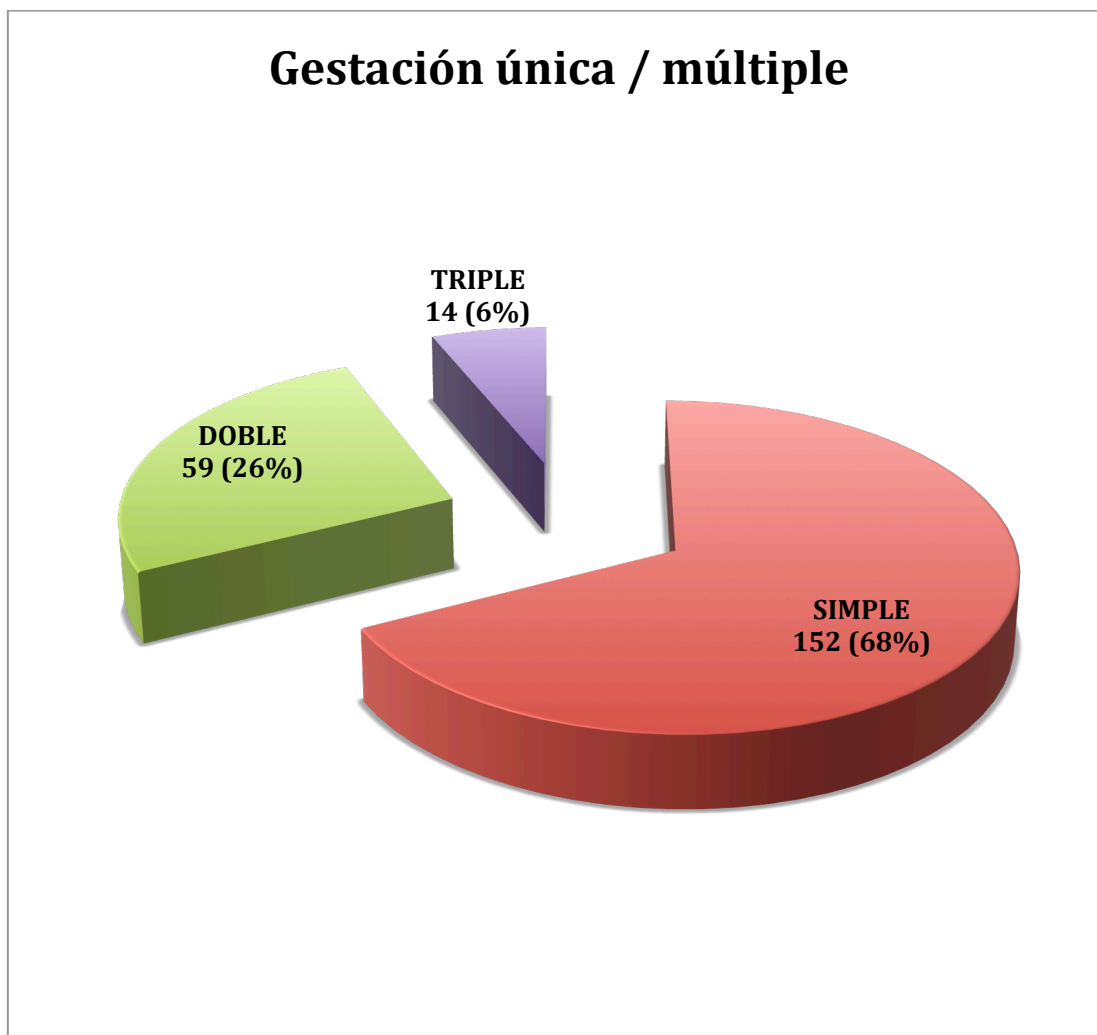


Figura 19: Distribución de las gestaciones en únicas o múltiples.

#### 4.1.5. Bajo peso para la edad gestacional al nacimiento

El 15% de los pacientes habían presentado bajo peso para la edad gestacional al nacimiento (figura 20).

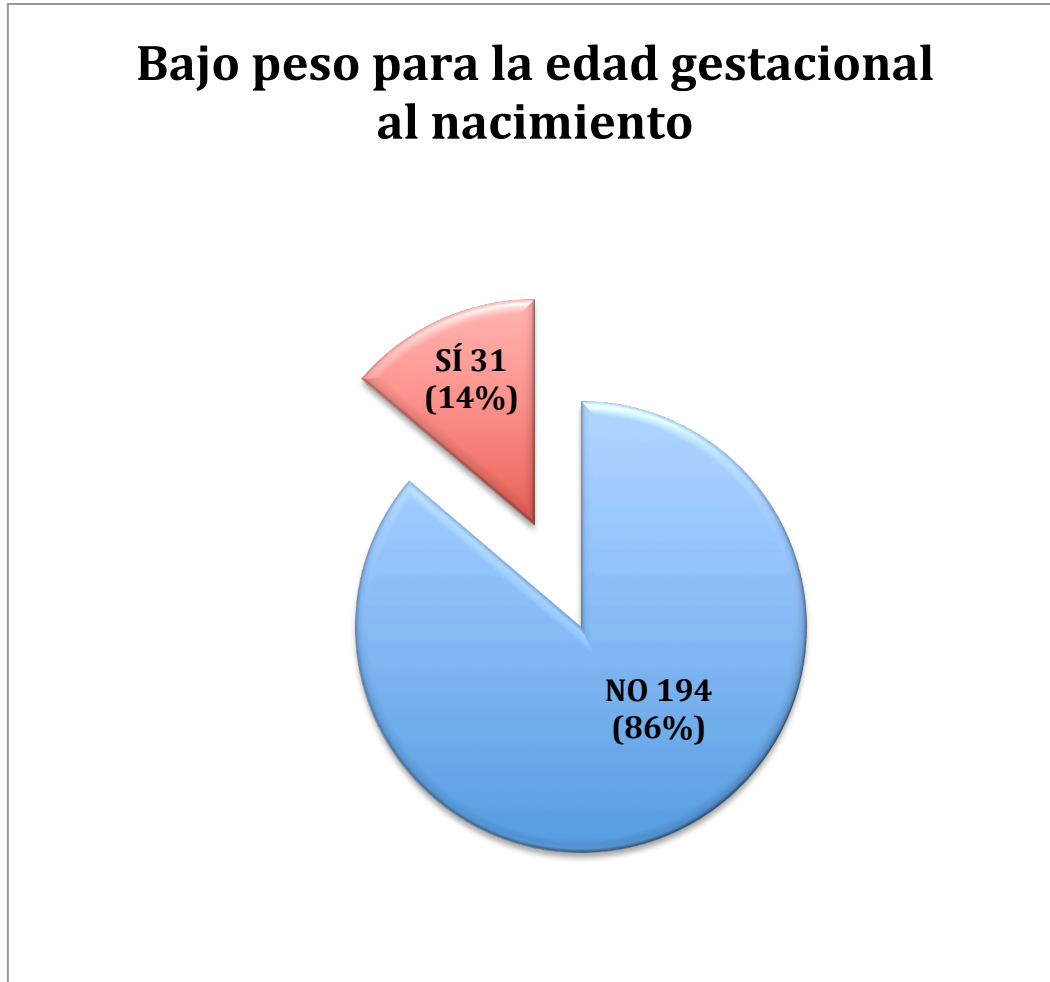


Figura 20. Distribución de la presencia de bajo peso para la edad gestacional al nacimiento en nuestra muestra.

#### 4.1.6. Maduración antenatal con corticoides

En 182 (80,8%) casos se había realizado maduración antenatal completa con 2 dosis de esteroides, mientras que en 15 (6,6%) y 27 (12%) casos se había administrado una sola dosis o ninguna, respectivamente (figura 21).

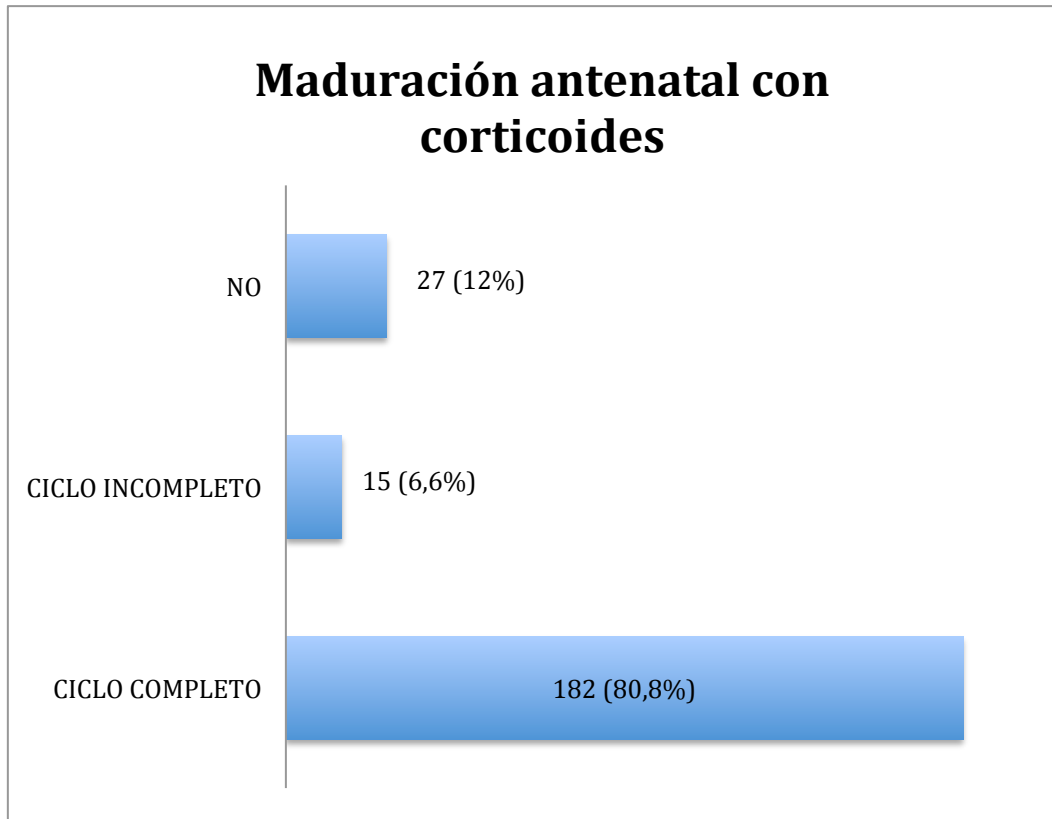


Figura 21. Frecuencia de maduración antenatal con esteroides.

#### 4.1.7. Presencia y/o grado de daño neurológico

El 73,7% (166/225) de los pacientes no presentó daño neurológico determinado por ultrasonidos. Entre los pacientes que sí presentaron daño neurológico objetivado por ecografía, se encontró un 9,7% (22/225) de hemorragias subependimarias, un 2,2% (5/225) de HIV grado I, un 7,5% (17/225) de HIV grado II, un 5,7% (13/225) de HIV grado III y un 0,4% (1/225) de HIV grado IV. En el 16% de los pacientes se presentó algún grado de HIV, y en el 6,2% fue de grado III o superior (figura 22).

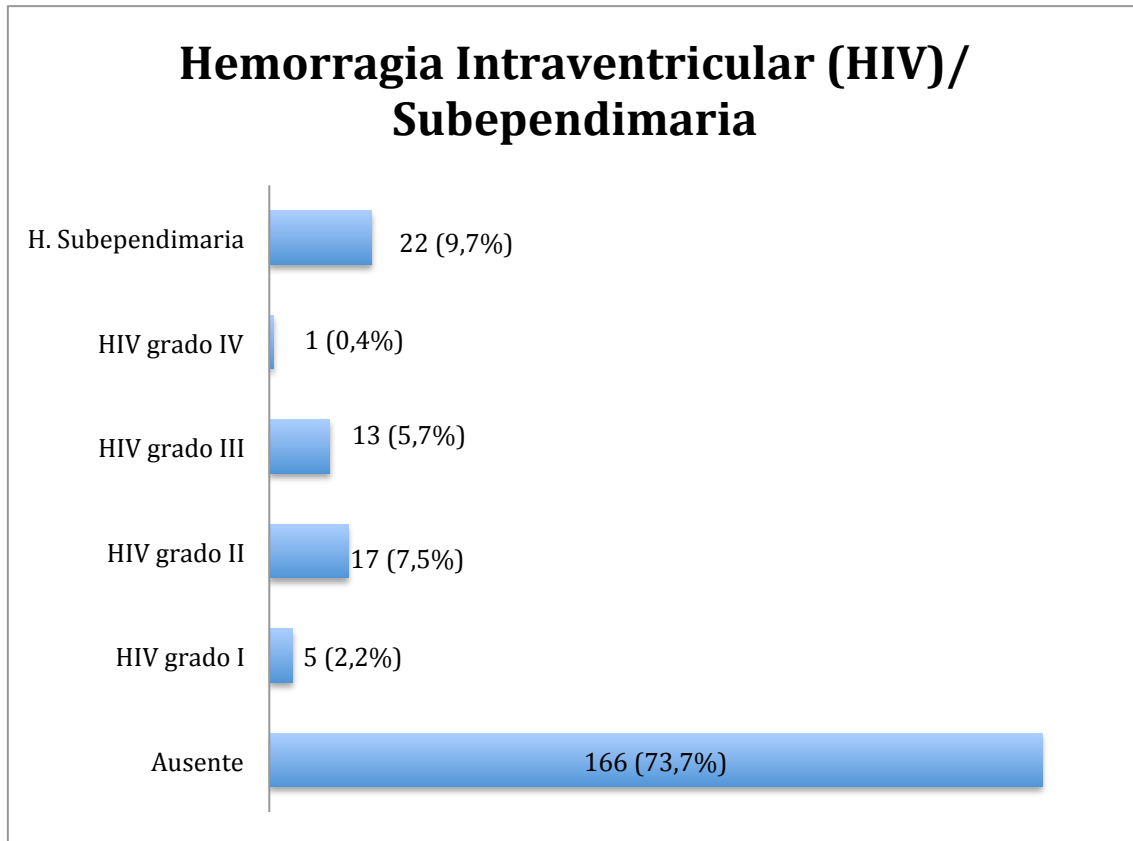


Figura 22. Frecuencia de daño neurológico objetivado por ecografía. H: hemorragia; HIV: Hemorragia intraventricular.

#### 4.1.8. Presencia y requerimiento de tratamiento de DAP

En 146 casos (64,88%), los pacientes no presentaron DAP tratado médica ni quirúrgicamente. En el 21,3% (48/225), se administró tratamiento farmacológico con ibuprofeno u otros fármacos, y en el 13,77% de los casos (31/225), se realizó cierre quirúrgico del DAP (figura 23).

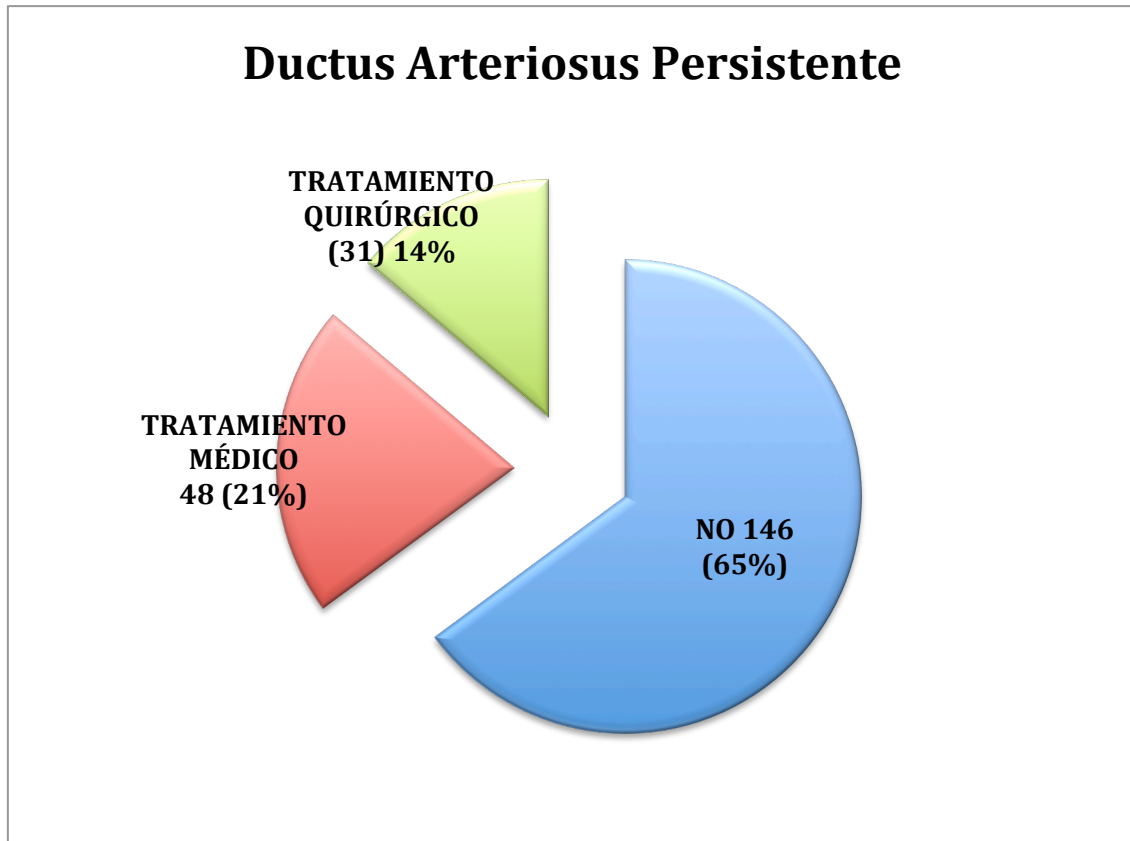


Figura 23. Presencia de *ductus arteriosus* persistente, y frecuencia de tratamiento médico y quirúrgico en la serie.

#### 4.1.9. Número de transfusiones

El número medio de transfusiones de concentrados de hematíes de la muestra fue de  $1,26 \pm 2,09$  (0-12).

#### 4.1.10. Duración de la ventilación asistida

La duración media de la asistencia ventilatoria fue de  $12,45 \pm 18,7$  (0-150) días.

#### 4.1.11. Infección perinatal documentada microbiológicamente

Se registró infección con cultivo o detección microbiológica positiva en 157 casos (69,7%) (figura 24).



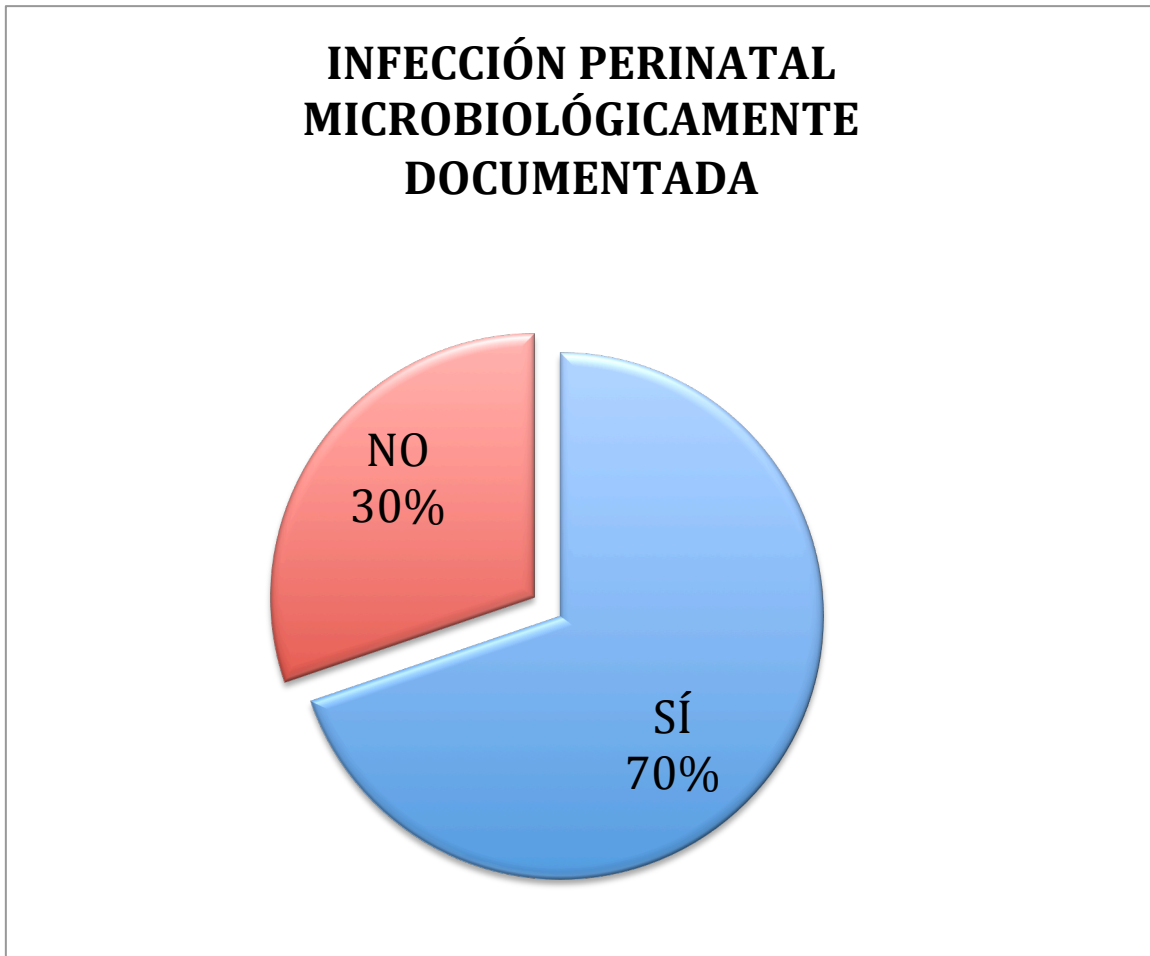


Figura 24. Frecuencia de presentación de infección perinatal documentada microbiológicamente.

#### 4.1.12. Enterocolitis necrotizante

En 198 casos (88%) no se presentó ECN con requerimiento de cirugía. En 15 casos (7%), la ECN se resolvió con tratamiento médico y en 11 casos (5%), se precisó tratamiento quirúrgico para la ECN (figura 25).

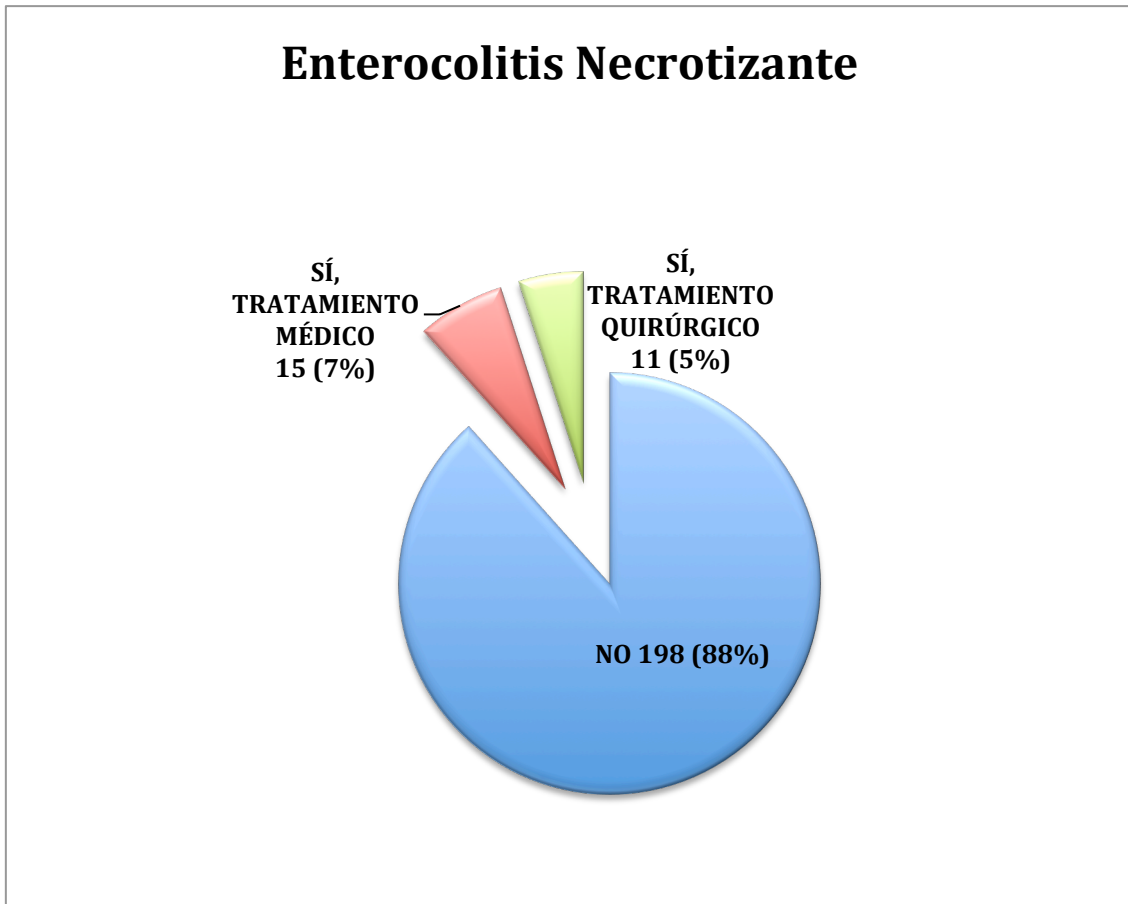


Figura 25. Frecuencia de presentación de enterocolitis necrotizante y su tratamiento.

#### 4.1.13. Duración de la nutrición parenteral

La duración media de la nutrición parenteral de la muestra fue de  $14,86 \pm 14,9$  (0-139) días.

Las características demográficas y perinatales más importantes de la muestra se resumen en la tablas siguientes (tablas 16 y 17).

## Resultados

	<b>Media <math>\pm</math> DE (rango)</b>
<b>Peso al nacimiento (gramos)</b>	1149,94 $\pm$ 328,91 (448-1980)
<b>Edad gestacional al nacimiento (semanas)</b>	28,83 $\pm$ 2,17 (23,71-33,71)
<b>Test de Apgar al minuto 1</b>	6 $\pm$ 1,91 (0-9)
<b>Test de Apgar al minuto 5</b>	8 $\pm$ 1,22 (2-10)
<b>Nº de transfusiones</b>	1,26 $\pm$ 2,09 (0-12)
<b>Asistencia Ventilatoria (días)</b>	12,45 $\pm$ 18,73 (0-150)
<b>Nutrición Parenteral (días)</b>	14,86 $\pm$ 14,92 (0-139)

Tabla 16. Principales características perinatales de la muestra I (variables cuantitativas). DE: desviación estándar.

	N (%)
<b>Gestación única/múltiple</b>	
Única	152 (67,5%)
Doble	59 (26,2%)
Triple	14 (6,2%)
<b>Bajo peso para edad gestacional al nacimiento</b>	31 (13,7%)
<b>Maduración antenatal con esteroides</b>	197 (87,5%)
1 dosis	15 (6,6%)
2 dosis	182 (80,8%)
<b>Daño neurológico</b>	
Ausente	166 (73,7%)
HIV grado I	5 (2,2%)
HIV grado II	17 (7,5%)
HIV grado III	13 (5,7%)
HIV grado IV	1 (0,4%)
HSE	22 (9,7%)
<b>DAP con cierre quirúrgico</b>	31 (13,7%)
<b>Infección documentada microbiológicamente</b>	68 (30,2%)
<b>ECN quirúrgica</b>	11 (4,8%)

Tabla 17. Principales características perinatales de la muestra II (variables cualitativas). N: número; HIV: hemorragia intraventricular; HSE: hemorragia subependimaria; DAP: *ductus arteriosus* persistente; ECN: enterocolitis necrotizante.

#### 4.1.14. Distribución de pacientes por grupos de peso y edad gestacional al nacimiento

##### 4.1.14.1. Distribución de pacientes por peso al nacimiento

El 12,88% de los pacientes (29/225) tenían un peso al nacimiento inferior a 750 gr, el 22,6% (51/225) de 750 a 999 gr y el 64,4% (145/225) superior a los 1000 gr (figura 26).

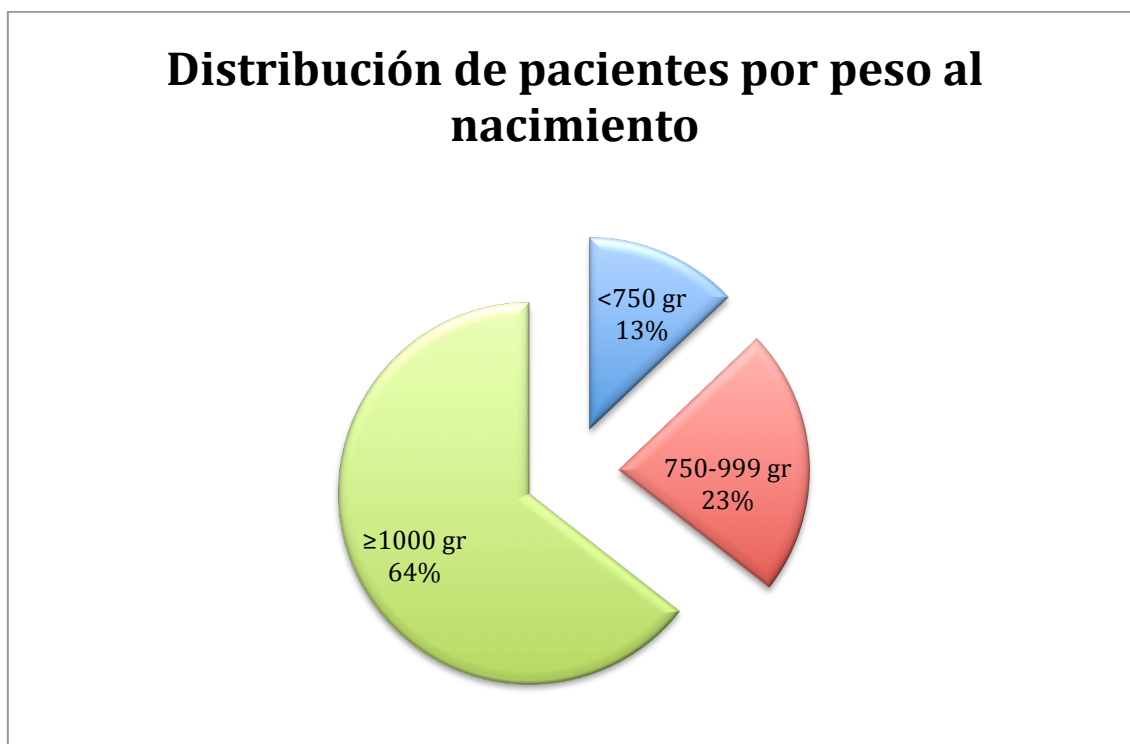


Figura 26. Distribución de los pacientes de la muestra por grupos de peso al nacimiento.

##### 4.1.14.2. Distribución de pacientes por edad gestacional al nacimiento

El 32% de los casos (72/225), presentaban una edad gestacional al nacimiento inferior a 28 semanas, un 47,5% (107/225) entre 28 y 30 semanas, y el 20,4% (46/225) de 31 semanas o más (figura 27).

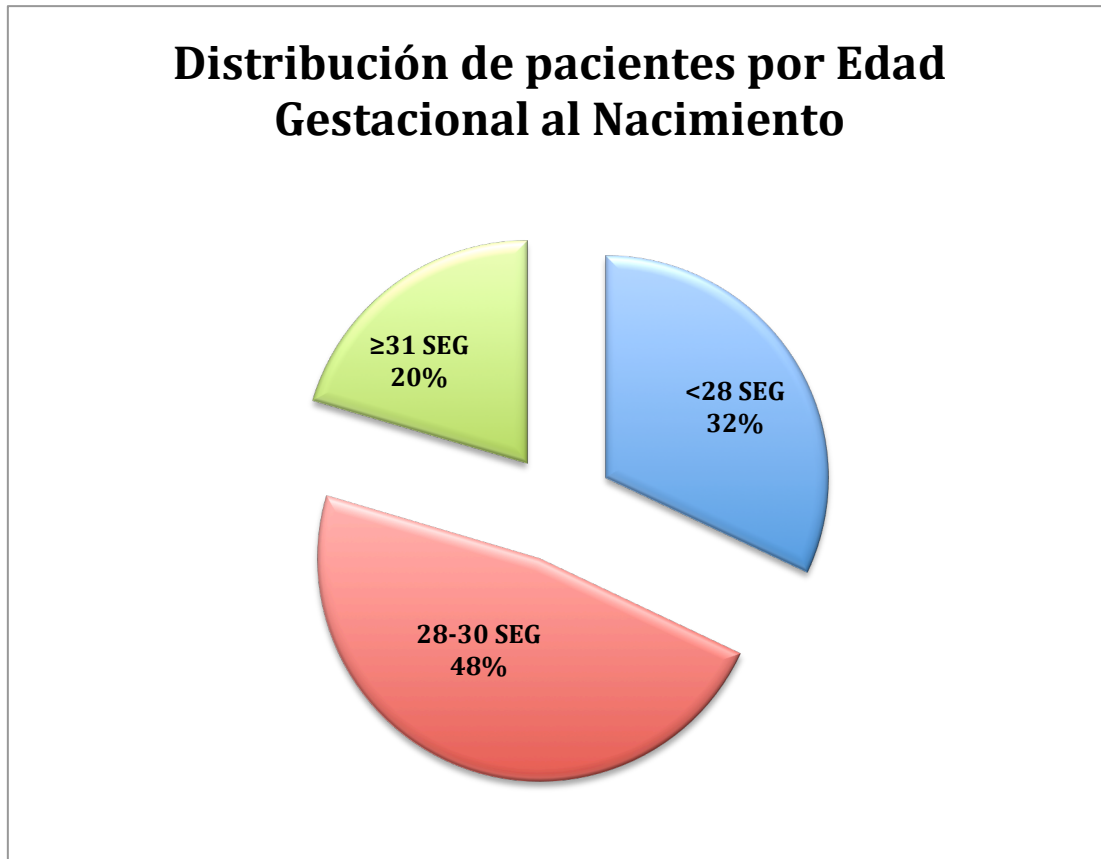


Figura 27. Distribución de pacientes por grupos de edad gestacional al nacimiento.

## 4.2 Evaluación de la retinopatía del prematuro

### 4.2.1. Características generales de la ROP en la muestra

#### 4.2.1.1. Criterios de cribado de ROP cumplidos

En 130 pacientes (57,7%) se cumplía tanto el criterio del peso como el de la edad gestacional al nacimiento para ser sometidos a cribado de ROP. En 88 (39,1%) pacientes solo se cumplía el criterio de la edad gestacional al nacimiento, y en 8 (3,5%) únicamente el criterio del peso al nacimiento. En 1

caso (0,04%), el paciente fue sometido a cribado de ROP según criterio neonatológico. Esto queda reflejado en el gráfico siguiente (figura 28).

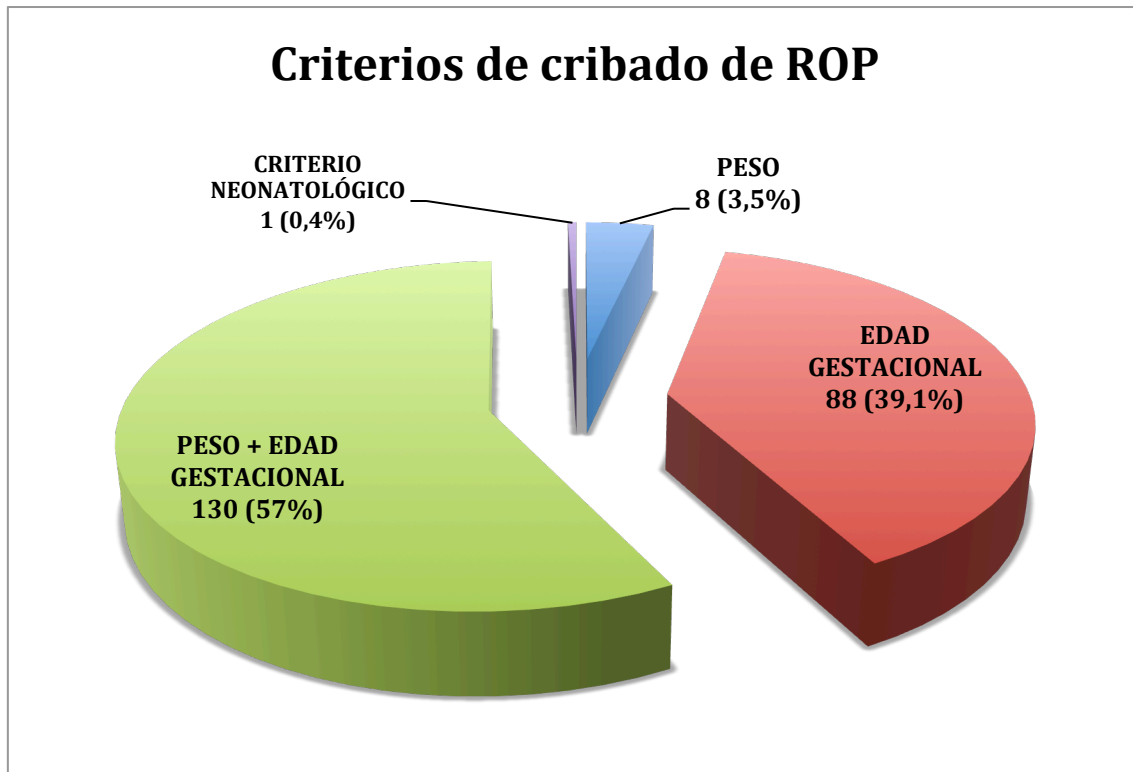


Figura 28. Distribución de los criterios de despistaje de ROP cumplidos por los pacientes de la muestra.

#### 4.2.1.2. Edad gestacional al inicio de las revisiones oftalmológicas

El inicio de las exploraciones oftalmológicas se llevó a cabo a una media de  $33,18 \pm 1,59$  (30-37) semanas de edad gestacional.

#### 4.2.1.3. Número medio de exploraciones oftalmológicas por paciente

A cada paciente se le realizó una media de  $2,23 \pm 1,84$  exploraciones oftalmológicas de fondo de ojo (1-10).

#### 4.2.1.4. Edad gestacional media al desarrollo del máximo grado de ROP en los pacientes con cualquier grado de ROP

La edad gestacional media al desarrollo del máximo grado de ROP fue de 34,68 (32-39) semanas.

#### 4.2.1.5. Zona retiniana más posterior en que se desarrolló la ROP en los pacientes con cualquier grado de ROP

La zona en que se presentó el mayor grado de ROP fue la zona III en 20,89% (14/67) de los casos. En el 17% (43/67), se produjo en la zona II anterior, en el 10,4% (7/67) en la zona II posterior, y en el 2,98% (2/67) en la zona I (figura 29).

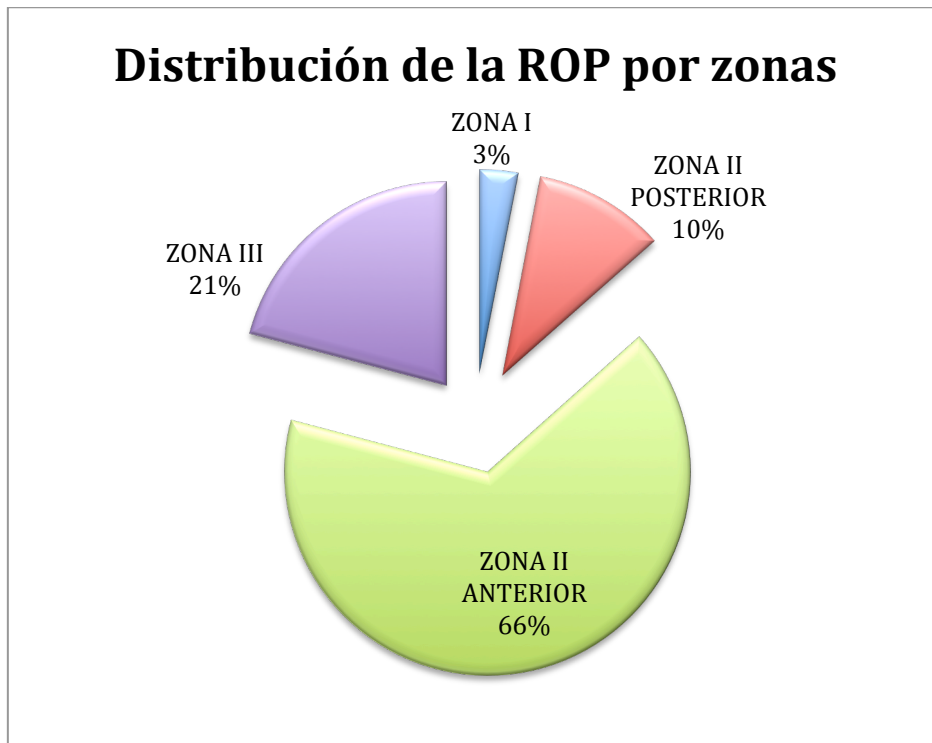


Figura 29. Distribución de las zonas de afectación de la ROP.



#### 4.2.2. Incidencia de ROP

##### 4.2.2.1. Incidencia de los distintos grados de ROP

La incidencia de cualquier grado de ROP fue del 29,5% (77 de 225 pacientes). En 22 (9,8%) pacientes se detectó ROP grado 1, en 42 (18,6%) grado 2 y en 3 (1,3%) pacientes grado 3 de la clasificación internacional. La distribución de ROP por los distintos grados se contempla en el siguiente gráfico (figura 30).

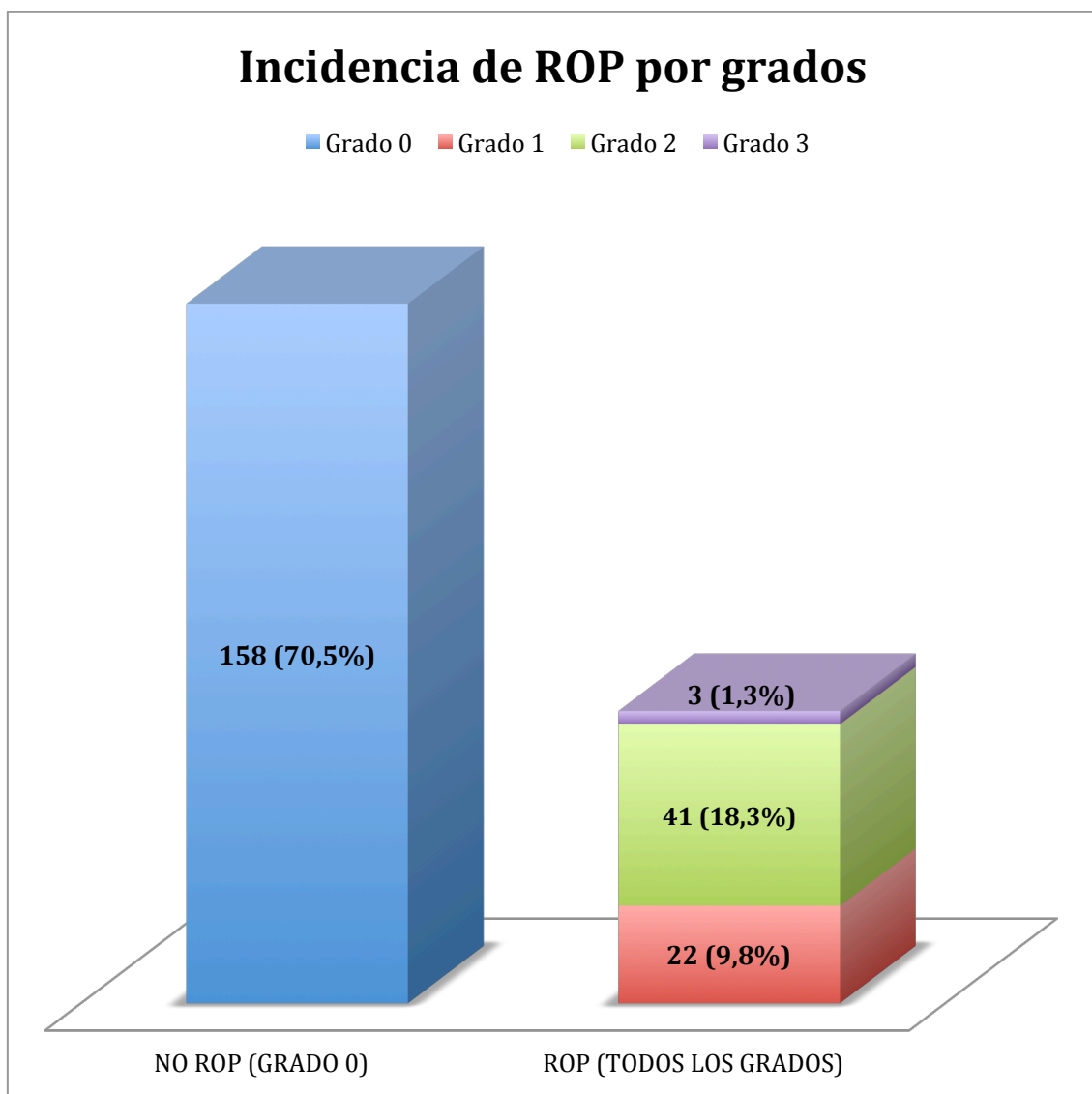


Figura 30. Incidencia de ROP por grados de la clasificación ICROP.

#### 4.2.2.2. Incidencia de la gravedad de la ROP

En 129 pacientes (57,3%) la retina se consideró madura en la primera exploración. Sin embargo, el porcentaje de niños con algún grado de ROP y/o inmadurez retiniana fue del 42,7%: en 39 casos (17,4%) se detectó una ROP significativa (moderada o grave), de los cuales 26 (11,6%) alcanzaron el criterio ROP Tipo 1, por lo que fueron sometidos a tratamiento (figura 31).

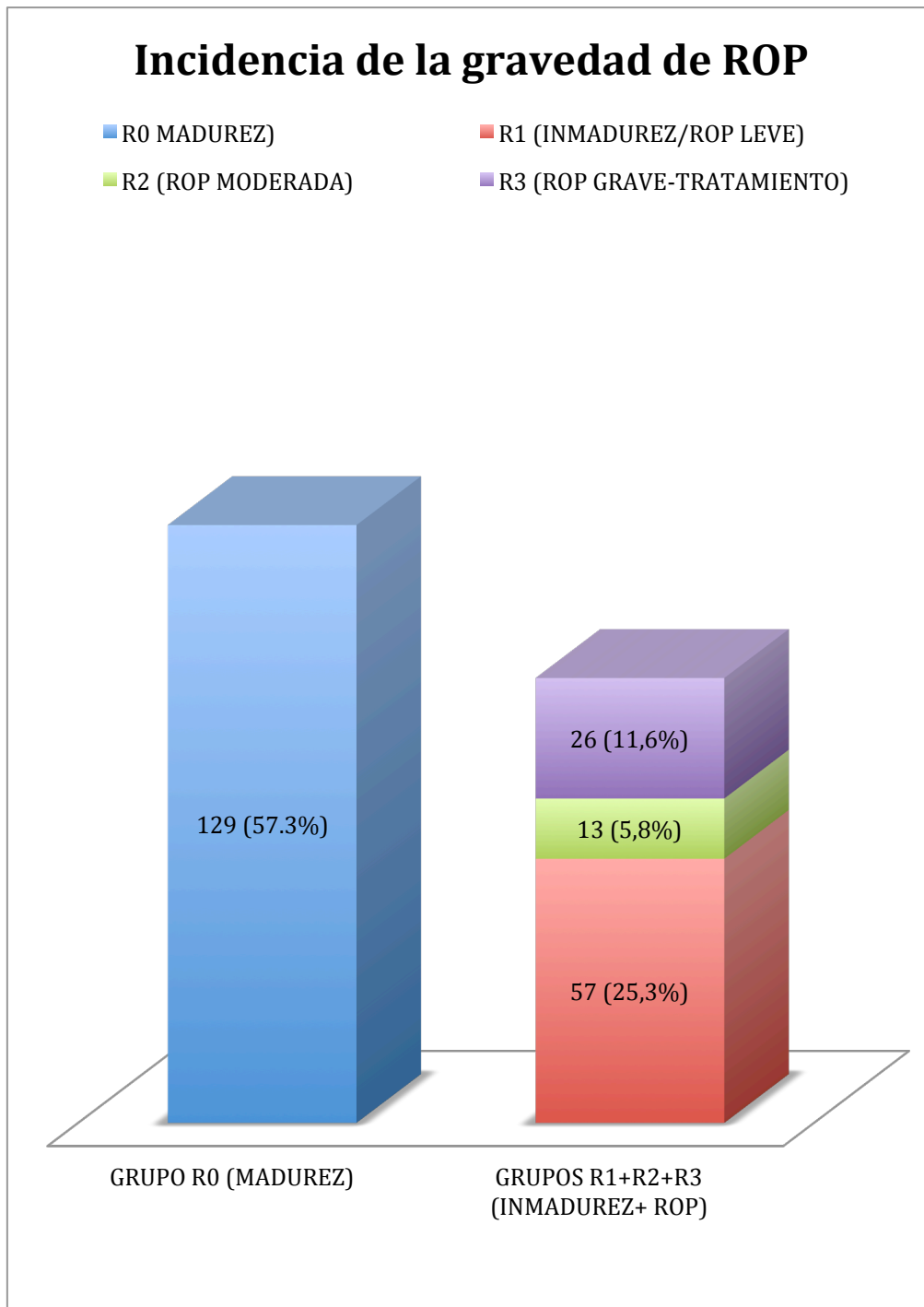


Figura 31. Incidencia de la gravedad de ROP, de acuerdo con los grupos definidos, en los pacientes del estudio. R0: grupo de madurez vascular; R1: grupo de inmadurez vascular o retinopatía leve; R2: grupo de ROP moderada; R3: grupo de ROP grave.

#### 4.2.2.3. Distribución de los grados y gravedad de ROP por grupos de peso y edad gestacional al nacimiento

La distribución de los grados de ROP estratificando en función del peso al nacimiento, fue la siguiente: en el grupo de <750 gr al nacimiento, un 3,4% de los pacientes presentó un grado 3 de retinopatía, por un grado 2 en el 62,1%, un grado 1 en el 20% y un grado 0 en el 13,8%; en el grupo de 750 a 999 gr, un 4% manifestó un grado 3 de ROP, un 32% de los pacientes un grado 2, el 30% un grado 1 y el 34% un grado 0. En el grupo de  $\geq 1000$  gr, el 93,1% presentó un grado 0, el 2,1% un grado 1 y el 4,8% un grado 2, mientras que ningún paciente desarrolló un grado 3 de ROP. La distribución de los grados de ROP estratificando por grupos de peso al nacimiento se muestra en el gráfico siguiente (figura 32):

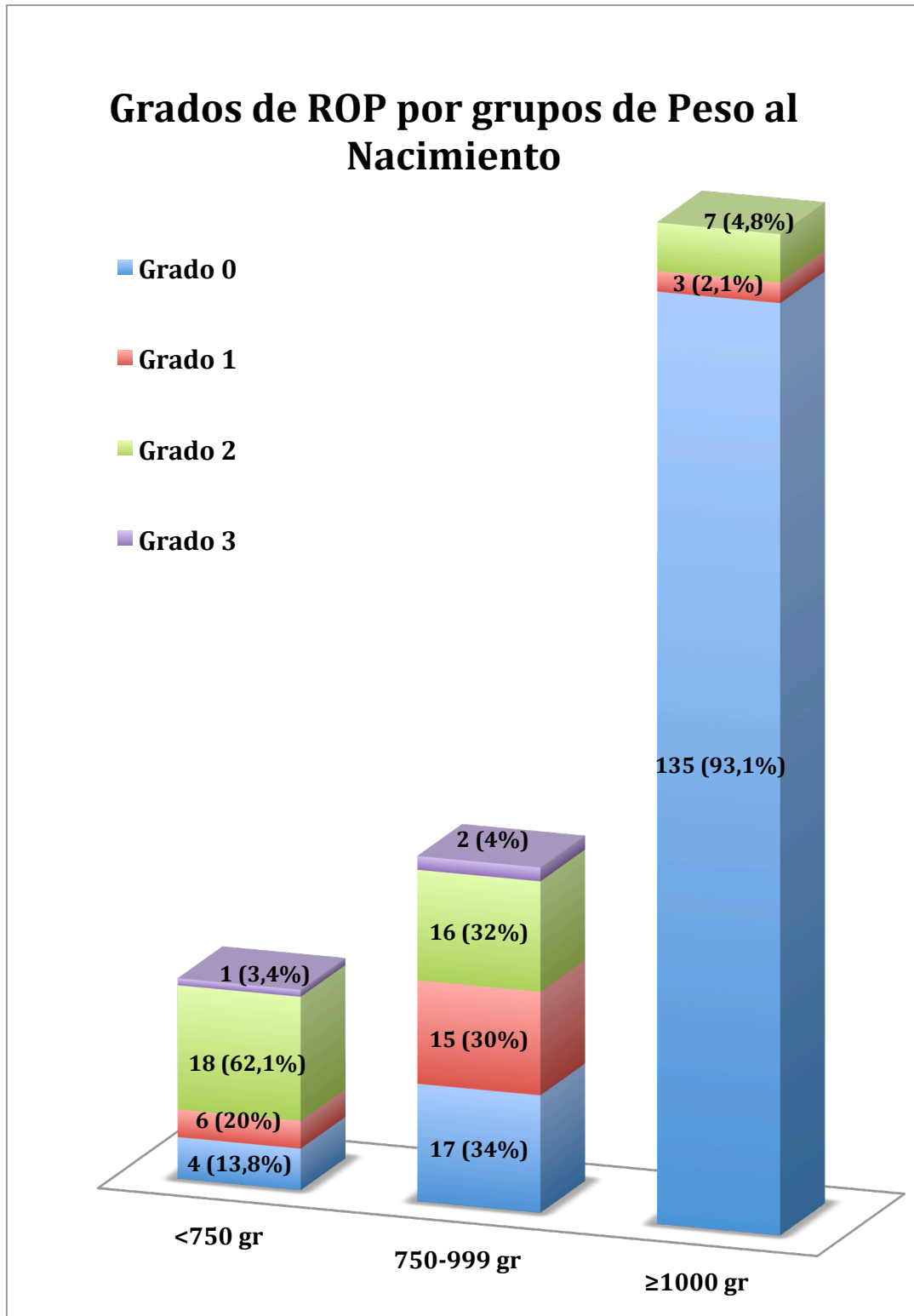


Figura 32. Distribución de los grados de ROP por subgrupos de peso al nacimiento en la muestra estudiada.

La gravedad de la ROP en relación con el peso al nacimiento mostró que el 48% de los pacientes con peso inferior a 750 gr desarrollaron ROP grave, necesitando tratamiento; el 13,8% de este mismo grupo desarrolló ROP moderada, y el 38% inmadurez o ROP leve; ningún paciente de este grupo fue catalogado como maduro vascularmente. La frecuencia de ROP grave entre los pacientes con peso al nacimiento inferior al 750 gr fue estadísticamente significativa (**p=0,000**) en relación a los otros grupos de peso al nacimiento.

Entre los pacientes con peso al nacimiento comprendido entre 750 y 999 gr, un 23,5% alcanzó una ROP grave que precisó tratamiento; el 9,8% desarrolló una ROP moderada, el 49% una ROP leve o inmadurez vascular y el 17,6% fue considerado como maduro.

Entre los pacientes con peso al nacimiento igual o superior a 1000 gr, el 82,8% fue considerado maduro, el 14,5% mostró ROP leve o inmadurez, y el 2,8% ROP moderada. Ningún paciente en este grupo de peso al nacimiento desarrolló ROP grave ni hubo de ser tratado (figura 33).

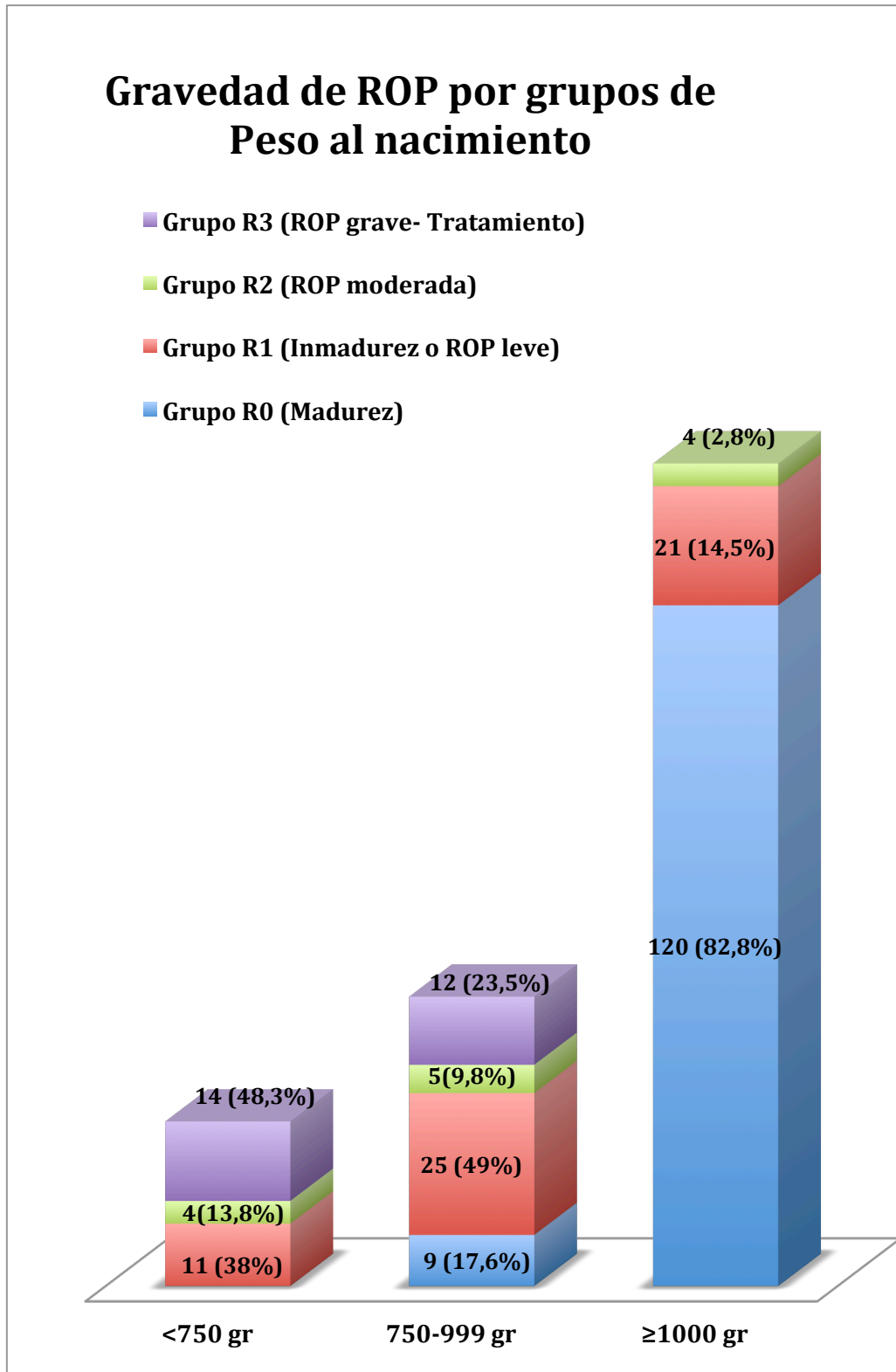


Figura 33. Distribución de la gravedad de la ROP por grupos de peso al nacimiento.

## Resultados

Estratificando por grupos de EG al nacimiento, se encontró que el 4,2% de los pacientes con EG inferior a 28 semanas alcanzaron un grado 3 de retinopatía y casi la mitad de ellos (49,3%) alcanzaron un grado 2; el 19,7% alcanzaron un grado 1 y el 26,8% un grado 0. Entre los nacidos con 28 a 30 semanas de edad gestacional, un 7,5% de los pacientes desarrolló un grado 1 de ROP, y un 5,7% un grado 2. El 86,8% restante mostró un grado 0 y ningún paciente con edad gestacional al nacimiento igual o superior a 31 semanas de edad gestacional desarrolló ningún grado de ROP (figura 34).



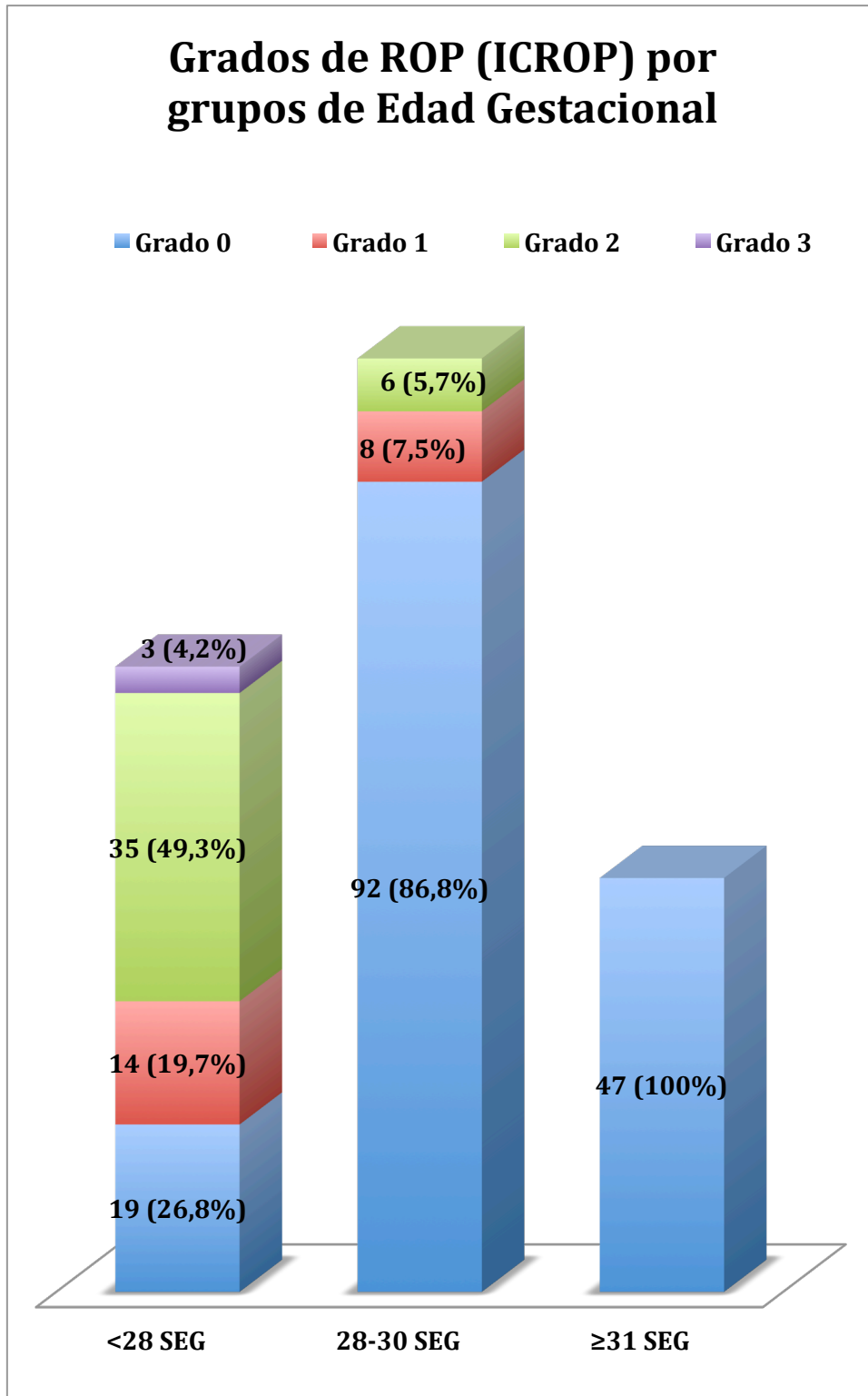


Figura 34. Distribución de los grados de ROP por subgrupos de edad gestacional al nacimiento.

## Resultados

En cuanto a la gravedad de la ROP estratificando por edad gestacional al nacimiento, encontramos que entre los nacidos con menos de 28 semanas se desarrolló ROP grave en el 36,1% de los pacientes, ROP moderada en el 12,5% y ROP leve en el 40,3%. En este grupo, solo un 11,1% se diagnosticaron como madurez retiniana inicialmente. En el grupo de pacientes con EG al nacimiento entre 28 y 30 semanas, el 69,8% presentaba madurez retiniana, el 26,4% ROP leve, el 3,8% ROP moderada y ningún paciente desarrolló ROP grave. La frecuencia de ROP grave entre los pacientes con EG al nacimiento inferior al 28 semanas fue estadísticamente significativa (**p=0,000**).

Entre los nacidos con una edad gestacional mayor de 31 semanas no se apreció ningún caso de ROP ni inmadurez vascular retiniana, siendo todos los pacientes de este grupo considerados como maduros (figura 35).

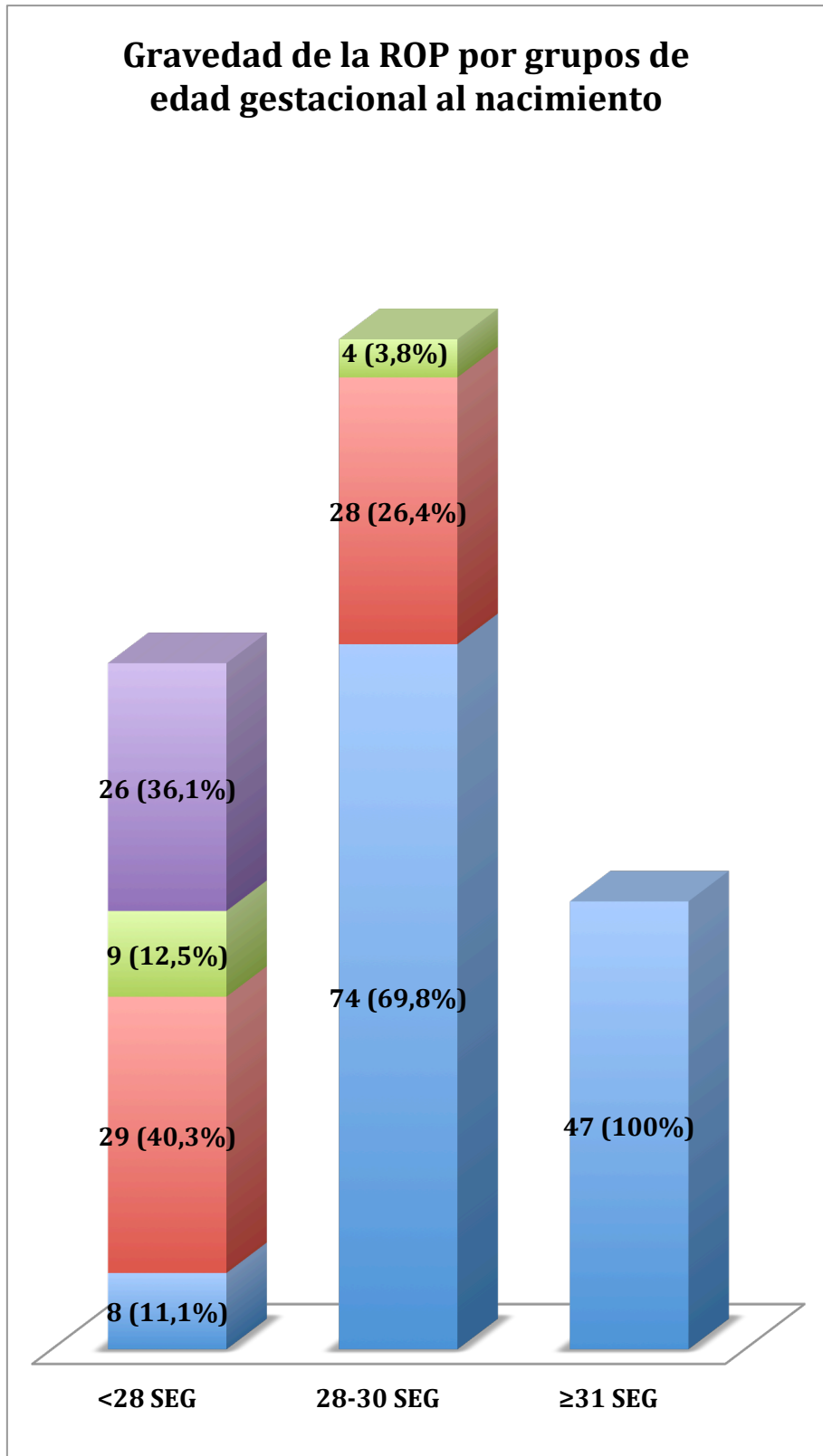


Figura 35. Distribución de la severidad de la ROP por grupos de edad gestacional al nacimiento.

#### 4.2.2.3.1. Comparación del peso y edad gestacional al nacimiento en los distintos grupos de gravedad y los grados de ROP

En relación al peso, el grupo de severidad 3 (pacientes con ROP con necesidad de tratamiento) presentó diferencias estadísticamente significativas respecto al peso al nacimiento con los grupos de severidad 0 (inmadurez) y 1 (ROP leve) ( $p=0,000$ ). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa en relación al grupo de severidad 2 (ROP moderada).

Se apreciaron diferencias estadísticamente significativas ( $p<0,05$ ) entre los pesos y edades gestacionales al nacimiento medios entre todos los grupos, salvo para las comparaciones entre el grupo R1 y R2, y el grado 1 y el grado 2. (tabla 17).

#### 4.2.2.4. Correlación de los factores perinatales con la gravedad y los grados de ROP

Se obtuvo una correlación estadísticamente significativa ( $p=0,000$ ) de todas las variables perinatales cuantitativas recogidas (peso al nacimiento, edad gestacional al nacimiento, test de Apgar a los minutos 1 y 5, número de transfusiones, días de asistencia ventilatoria, días de nutrición parenteral) con la gravedad y los grados de ROP. La correlación fue positiva para el número de transfusiones, los días de asistencia ventilatoria y los días con nutrición parenteral), y negativa para el peso y edad gestacional al nacimiento y el test de Apgar al minuto 1 y 5. La correlación fue clínicamente relevante ( $>\pm 0,5$ ) para

## Resultados

el peso y edad gestacional al nacimiento, el número de transfusiones y los días de asistencia ventilatoria (tabla 18).

Variable	R0	R1	R2	R3	P	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	P
Media $\pm$ DE (rango)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	Rho					Rho
<b>Peso al Nacimiento (gramos)</b>	1345,6 $\pm$ 242,2 (756-1980)	962,0 $\pm$ 241,5 (490-1600)	863,2 $\pm$ 218,5 (513-1218)	734,4 $\pm$ 121,7 (448-984)	<b>0,000</b>  <b>rho=-0,7</b>	1286,2 $\pm$ 278,8 (490-1980)	892,6 $\pm$ 175,3 (546-1375)	802,8 $\pm$ 184,6 (448-1218)	731,6 $\pm$ 55,3 (668-768)	<b>0,000</b>  <b>rho=-0,6</b>
<b>Edad Gestacional al Nacimiento (semanas)</b>	30,1 $\pm$ 1,4 (26,2-33,7)	27,8 $\pm$ 1,5 (24,85-30,7)	26,9 $\pm$ 1,3 (25,2-30)	25,5 $\pm$ 1,2 (23,7-27,7)	<b>0,000</b>  <b>rho=-0,7</b>	29,7 $\pm$ 1,6 (24,8-33,7)	27,5 $\pm$ 1,8 (25,1-30,7)	26,2 $\pm$ 1,4 (23,7-30)	25,8 $\pm$ 1,5 (24,1-27,1)	<b>0,000</b>  <b>rho=-0,6</b>
<b>Test de Apgar minuto 1</b>	6,7 $\pm$ 1,6 (0-9)	6,0 $\pm$ 2,1 (0-9)	5,6 $\pm$ 1,7 (2-8)	4,5 $\pm$ 1,9 (0-8)	<b>0,000</b>  <b>rho=-0,3</b>	6,6 $\pm$ 1,7 (0-9)	6,0 $\pm$ 2,0 (2-9)	5,1 $\pm$ 1,8 (0-8)	5 $\pm$ 2,6 (2-7))	<b>0,000</b>  <b>rho=-0,3</b>
<b>Test de Apgar minuto 5</b>	8,3 $\pm$ 0,9 (5-10)	7,9 $\pm$ 1,4 (2-9)	7,6 $\pm$ 1,3 (5-9)	6,9 $\pm$ 1,5 (4-9)	<b>0,000</b>  <b>rho=-0,2</b>	8,2 $\pm$ 1,0 (2-10)	8 $\pm$ 1,3 (3-9)	7,3 $\pm$ 1,4 (4-9)	7,6 $\pm$ 0,5 (7-8)	<b>0,000</b>  <b>rho=-0,2</b>
<b>N° de Transfusiones</b>	0,3 $\pm$ 0,7 (0-4)	1,3 $\pm$ 1,5 (0-6)	2,6 $\pm$ 1,6 (0-5)	5,1 $\pm$ 3,2 (1-12)	<b>0,000</b>  <b>rho=0,6</b>	0,4 $\pm$ 0,9 (0-4)	1,9 $\pm$ 1,8 (0-6)	3,6 $\pm$ 2,9 (0-11)	6 $\pm$ 5,5 (1-12)	<b>0,000</b>  <b>rho=0,58</b>
<b>Asistencia Ventilatoria (días)</b>	3,7 $\pm$ 4,9 (0-30)	12,84 $\pm$ 14,3 (0-56)	28,5 $\pm$ 25,3 (1-80)	46,9 $\pm$ 25,8 (13-150)	<b>0,000</b>  <b>rho=0,6</b>	4,81 $\pm$ 6,9 (0-45)	16,2 $\pm$ 17,9 (0-56)	36,5 $\pm$ 27,6 (1-150)	46,3 $\pm$ 9,8 (35-53)	<b>0,000</b>  <b>rho=0,59</b>
<b>Nutrición parenteral (días)</b>	10,2 $\pm$ 8,7 (0-51)	15,1 $\pm$ 9,2 (1-47)	16,6 $\pm$ 14,4 (3-60)	36,31 $\pm$ 28,3 (16-139)	<b>0,000</b>  <b>rho=0,5</b>	10,8 $\pm$ 8,5 (0-51) 16,7 (7-47)	27,7 $\pm$ 25,8 (3-139)	23,3 $\pm$ 10,1 (17-35)	14,7 $\pm$ 15,0 (0-139)	<b>0,000</b>  <b>rho=0,42</b>

Tabla 18. Correlación de los factores cuantitativos perinatales con los grados y la gravedad de ROP. Rho= coeficiente rho de Spearman. DE: desviación estándar; N: número; R0: grupo de madurez vascular retiniana; R1: grupo de inmadurez vascular o retinopatía leve; R2: grupo de ROP moderada; R3: grupo de ROP grave; Grado: grado de la clasificación internacional de ROP.

## Resultados

La correlación también resultó estadísticamente significativa para las variables cualitativas daño neurológico documentado por ecografía ( $p=0,000$ ), DAP con cierre quirúrgico ( $p=0,000$ ), infección perinatal microbiológicamente documentada ( $p=0,000$ ), y enterocolitis necrotizante ( $p=0,000$ ) (tabla 19).

	R0	R1	R2	R3	P	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	p
Bajo peso para la edad gestacional al nacimiento	10,1%	21,1%	30,8%	7,7%	0,046	12,6%	18,2%	17,1%	0%	0,7
Maduración antenatal con esteroides	48%	23,5%	5,3%	10,6%	0,116	86%	90,9%	95,12 %	66,7%	0,25
HIV/HSE:										
Ausente	85,5%	66,1%	69,2%	34,6%	<b>0,000</b>	82,8%	68,2%	46,3%	33,3%	<b>0,000</b>
HIV grado I	0,8%	5,4%	0%	3,8%		2,5%	0%	2,4%	0%	
HIV grado II	3,9%	814,3%	0%	19,2%		3,8%	18,2%	19,5%	0%	
HIV grado III	0,8%	5,4%	17,7%	30,8%		1,9%	4,5%	17,1%	33,3%	
HIV grado IV	0%	1,8%	0%	0%		0,6%	0%	0%	0%	
HSE	9,3%	7,1%	23,1%	11,5%		8,3%	9,1%	14,6%	33,3%	
DAP con cirugía	4,6%	14%	23%	53,8%	<b>0,000</b>	5,7%	18,2%	39%	66,7%	<b>0,000</b>
Infección microbiológicamente documentada	10,9%	40,4%	53,8%	92,3%	<b>0,000</b>	16,5%	40,9%	73,2%	66,7%	<b>0,000</b>
ECN	5,5%	12,1%	7,7%	38,4%	<b>0,000</b>	6,4%	18,2%	29,3%	0%	<b>0,001</b>

Tabla 19. Correlación de los factores perinatales cualitativos con el grado y la gravedad de la ROP. R0: grupo de madurez vascular retiniana; R1: grupo de inmadurez vascular o ROP leve; R2: grupo de ROP moderada; R3: grupo de ROP grave; HIV: hemorragia intraventricular; HSE: hemorragia subependimaria; ECN: enterocolitis necrotizante; Grado: grados de ROP.

4.2.2.5. Correlación del número de exploraciones de fondo de ojo con los grados y grupos de gravedad de ROP (figura 36)

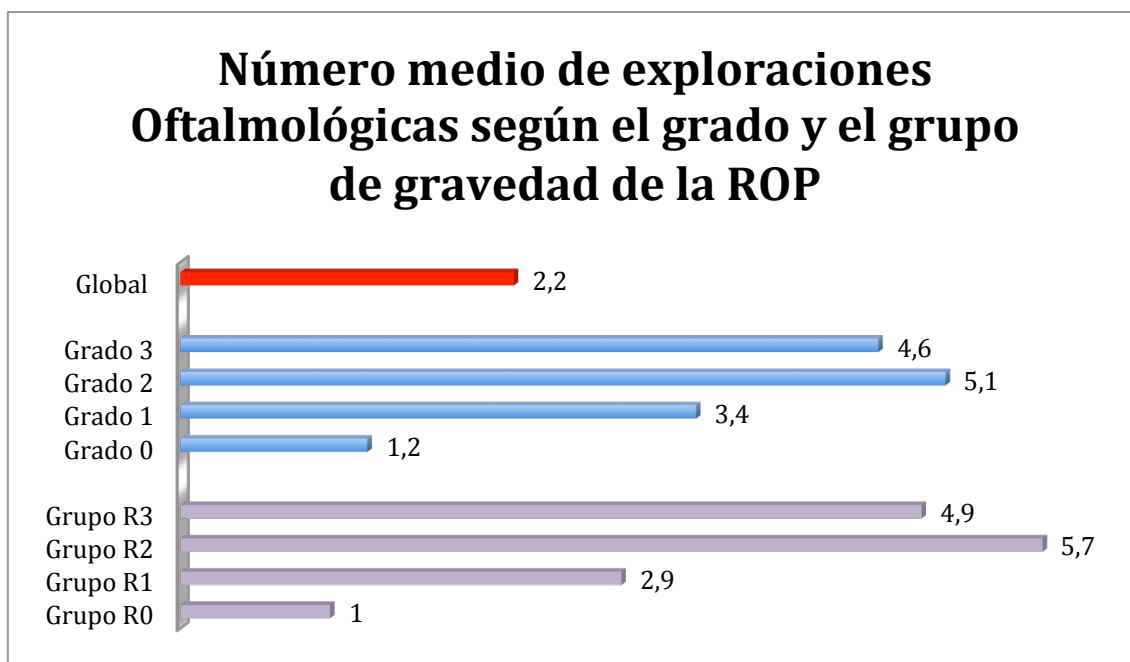


Figura 36. Comparación del número de exploraciones oftalmológicas por paciente en los distintos grupos de gravedad y por grados de ROP.

En el grupo R3 (ROP grave), la media de exploraciones oftalmológicas fue de  $5,96 \pm 1,68$  (3-9). La diferencia en el número de revisiones oftalmológicas por grupos de gravedad y grados de ROP fue estadísticamente significativa (**p=0,000**) en todos los grupos, salvo entre los grupos de gravedad y grados 2 y 3 entre sí.

El número de revisiones oftalmológicas se correlacionó de forma positiva y directa con el grado de ROP ( $\rho = 0,851$ ,  $p = 0,000$ ) y con el grupo de gravedad de ROP ( $\rho = 0,967$ ,  $p = 0,000$ ).

#### 4.3. Estudio del grupo con ROP grave

4.3.1. Caracterización demográfica y clínica en relación a los pacientes sin ROP grave.

##### 4.3.1.1. Población

En 26 casos (11,6%) se alcanzó la ROP de Tipo 1, estando indicado y realizándose el tratamiento en todos ellos.

4.3.1.2. Variables demográficas principales comparadas con los pacientes sin ROP grave

##### 4.3.1.2.1. Peso al nacimiento

El peso al nacimiento medio en el grupo de ROP grave fue de  $734,46 \pm 121,7$  (448-1980) gramos. El grupo de pacientes sin ROP grave presentó un peso al nacimiento medio de  $1204,2 \pm 308,0$  gr (490-1980) ( **$p=0,000$** ) (figura 37).

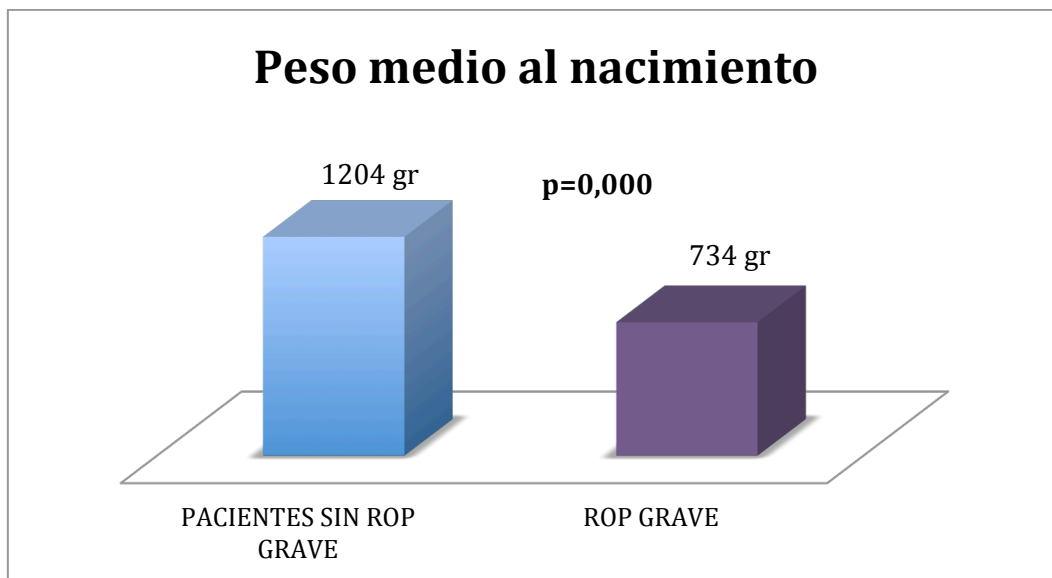


Figura 37. Comparación del peso al nacimiento medio del grupo con ROP grave frente al peso medio de los pacientes sin ROP grave.



#### 4.3.1.2.2. Edad gestacional al nacimiento

La edad gestacional media al nacimiento en el grupo de ROP grave fue de 25,5  $\pm$  1,24 (23,7-27,7) semanas, por 29,26  $\pm$  1,89 (24,85-33,71) semanas del resto de pacientes sin ROP grave (**p=0,000**) (figura 38).

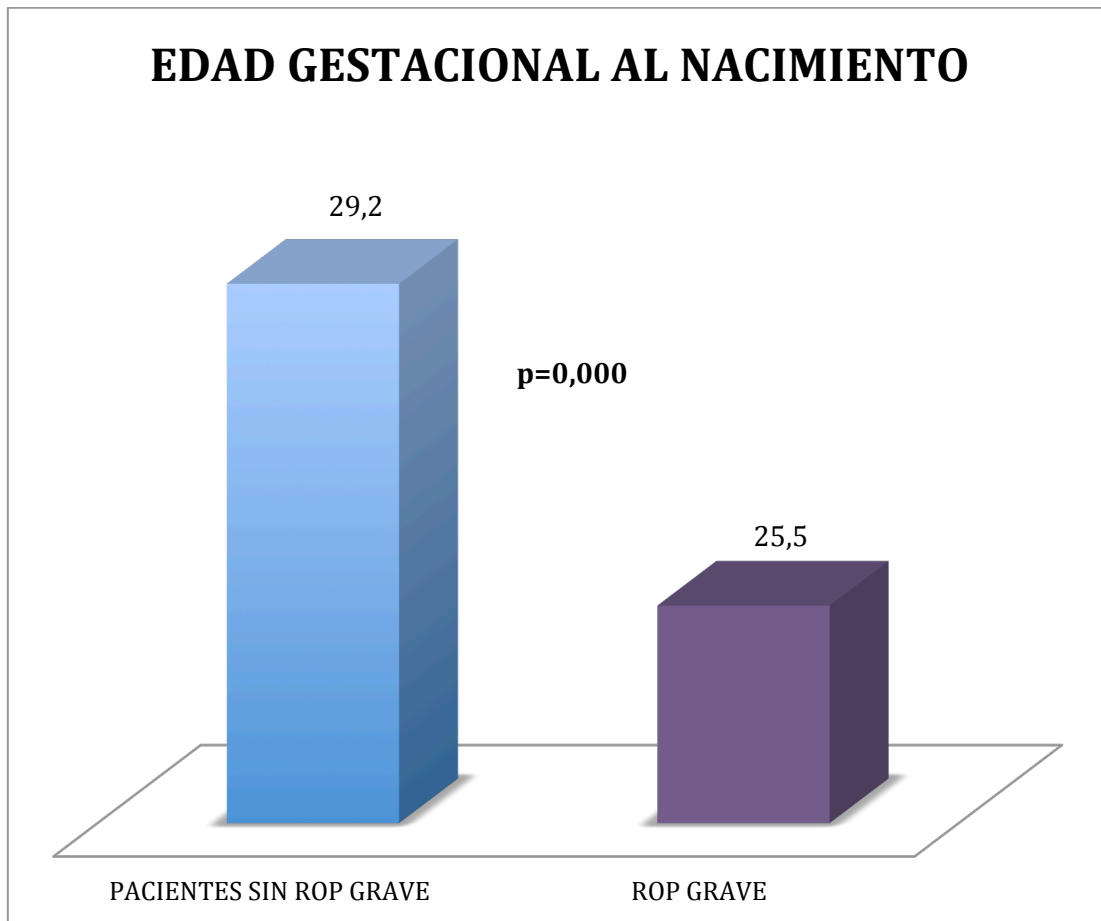


Figura 38. Edad gestacional media al nacimiento de los pacientes con ROP grave. Comparación con la edad gestacional de los pacientes sin ROP grave.

#### 4.3.1.2.3. Test de Apgar al minuto 1 y 5

El resultado medio del test de Apgar al minuto 1 y 5 fue de 4,5  $\pm$  1,9 (0-8) y 6,9  $\pm$  1,5 (4-9), respectivamente, en el grupo de ROP grave, por 6,4  $\pm$  1,8 (0-9) y 8,1

$\pm 1,1$  (2-10), respectivamente, entre los pacientes sin ROP grave ( $p=0,000$ ) (figura 39).

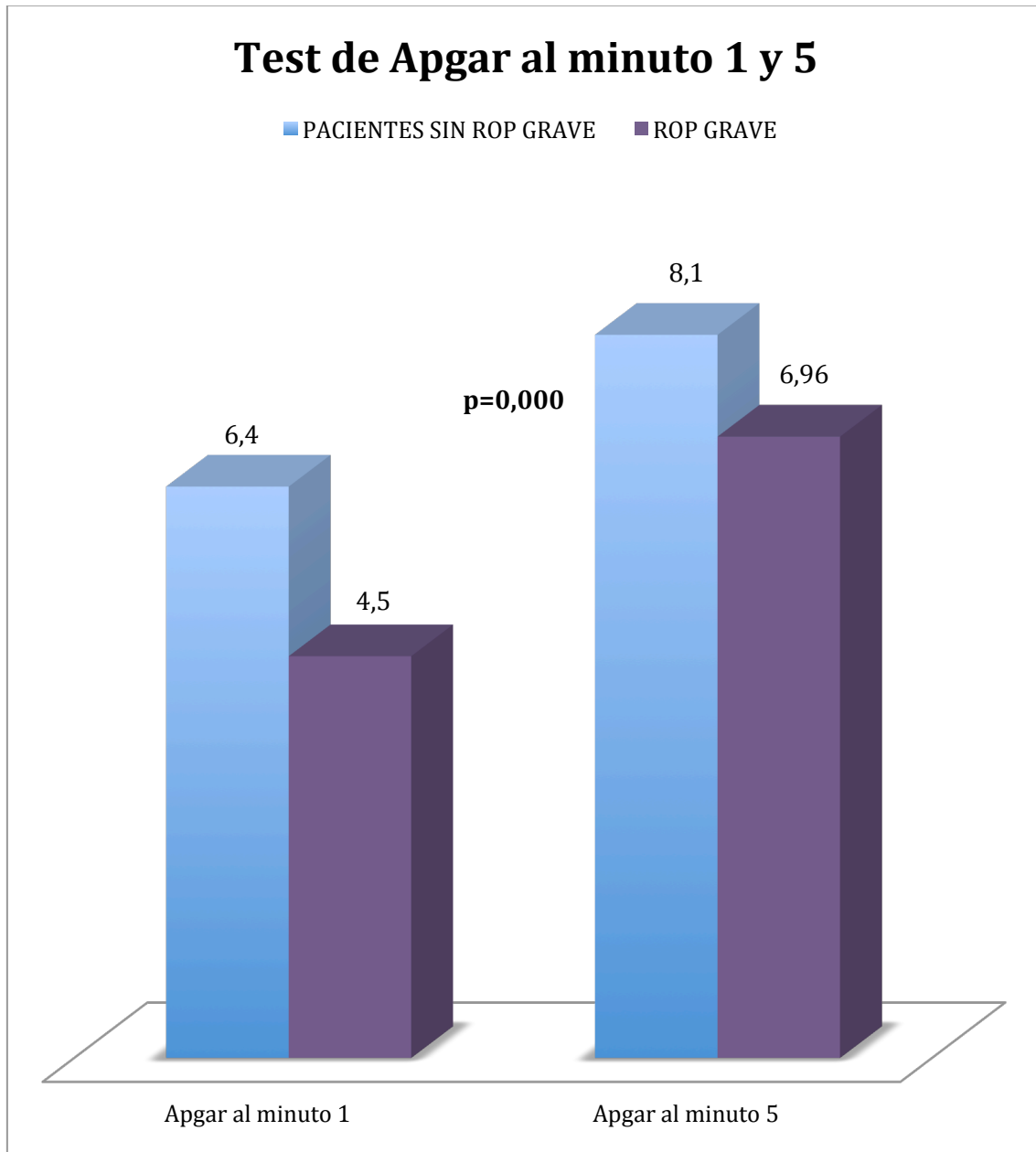


Figura 39. Comparación del test de Apgar al minuto 1 y 5 entre los pacientes con ROP grave y sin ROP grave.

#### 4.3.1.2.4. Bajo peso al nacimiento para la edad gestacional

En 2/26 (6,5%) de los pacientes con ROP grave se registró bajo peso al nacimiento, por 170/199 (14,5%) en el grupo sin ROP grave ( $p=0,3$ ) (figura 40).

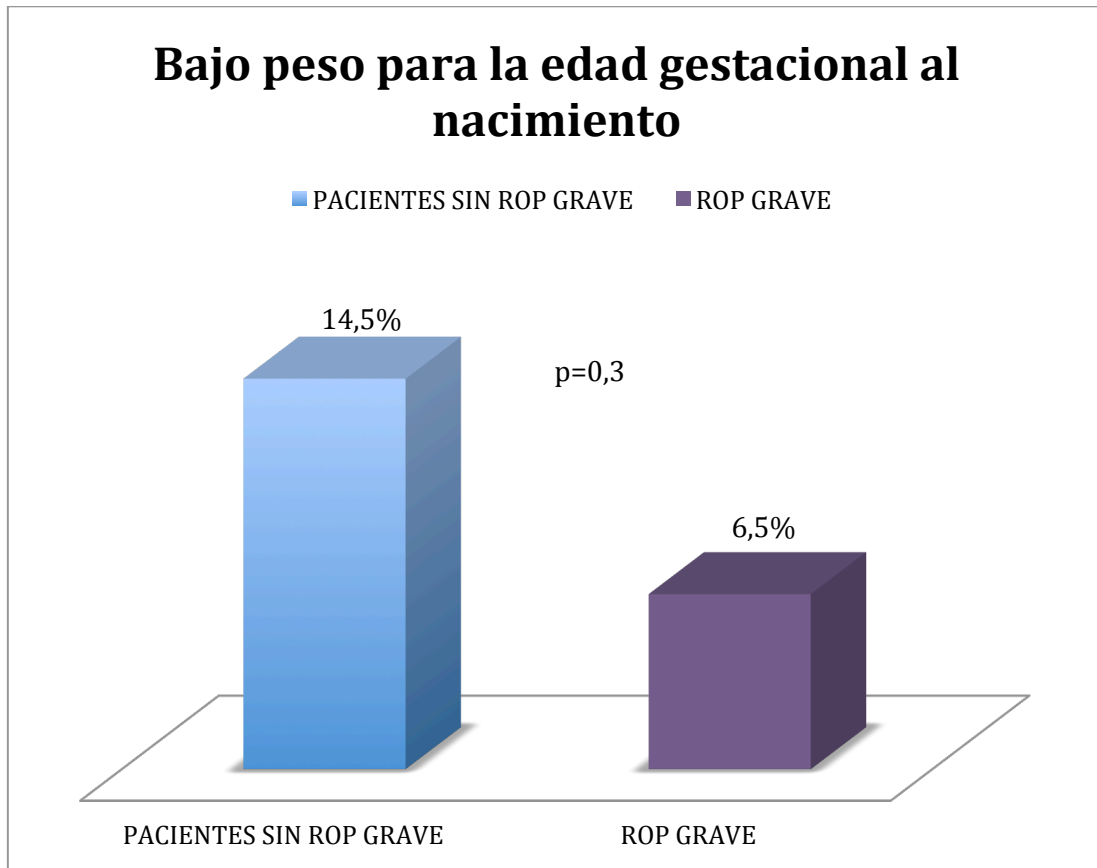


Figura 40. Comparación de la presencia de bajo peso al nacimiento en el grupo sin ROP grave y en los pacientes con ROP grave.

#### 4.3.1.2.5. Maduración antenatal con corticoides

En el 92,3% de los pacientes con ROP grave se había realizado maduración antenatal con al menos una dosis de corticoides, por un 87,3% de los pacientes

sin ROP grave. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0,7$ ) (figura 41).

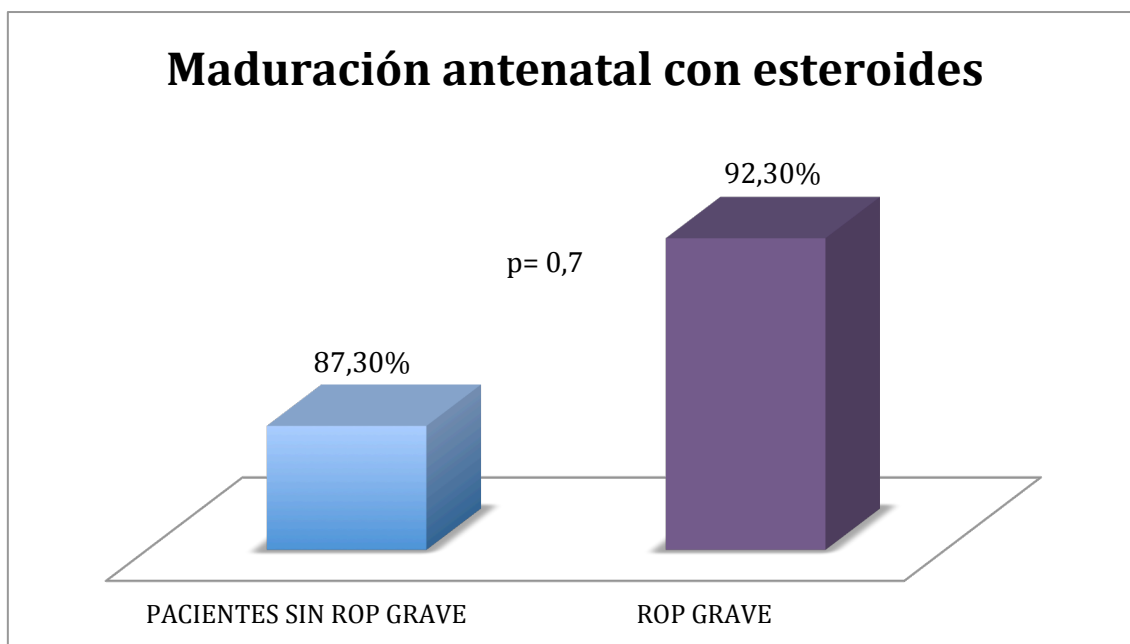


Figura 41. Comparación de la maduración antenatal con al menos una dosis de esteroides en el grupo de ROP grave frente a los pacientes sin ROP grave.

#### 4.3.1.2.6. Presencia y/o grado de daño neurológico por ecografía

En el 34,6% de los pacientes con ROP grave no se apreció daño neurológico por ecografía, por un 78,7% de los pacientes sin ROP grave ( $p=0,000$ ). La HIV grado I se detectó en el 3,84% de los pacientes con ROP grave, por un 2% de los pacientes sin ROP grave. La HIV grado II en el 19,23% de los pacientes con ROP grave por un 6,56% de los pacientes sin ROP grave. La HIV grado III en un 30,75% de los pacientes con ROP grave por un 2,52% de los pacientes sin ROP grave, y la HIV grado IV en un 0% de los pacientes con ROP grave

por un 0,5% de los pacientes sin ROP grave. La hemorragia subependimaria se presentó en el 11,53% de los pacientes con ROP grave por un 9,59% de los pacientes sin ROP grave. La diferencia en la HIV grado III o superior fue estadísticamente significativa al comparar el grupo de ROP grave con el grupo sin ROP grave ( $p=0,000$ ) (figura 42).

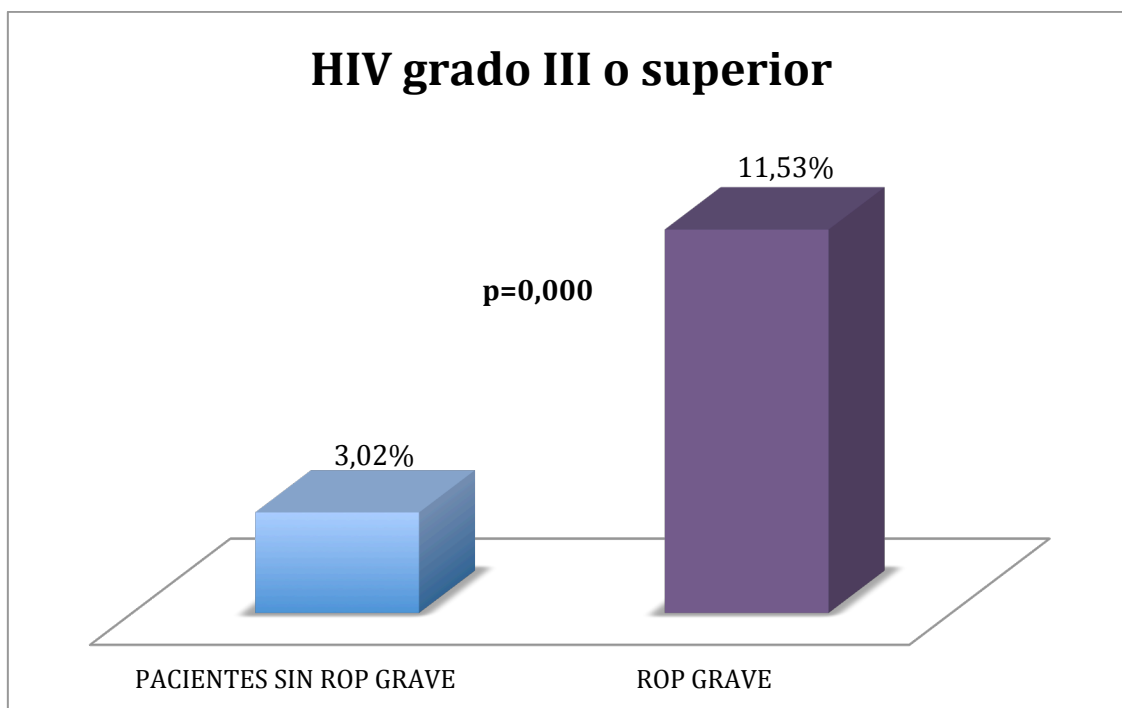


Figura 42. Comparación de la frecuencia de HIV grado III o superior entre los pacientes con ROP grave y sin ROP grave. HIV: hemorragia intraventricular.

#### 4.3.1.2.7. Presencia y requerimiento de tratamiento quirúrgico de DAP

El DAP requirió tratamiento quirúrgico en un 53,8% de los pacientes con ROP grave por un 8,54% de los pacientes sin ROP grave ( $p=0,000$ ) (figura 43).

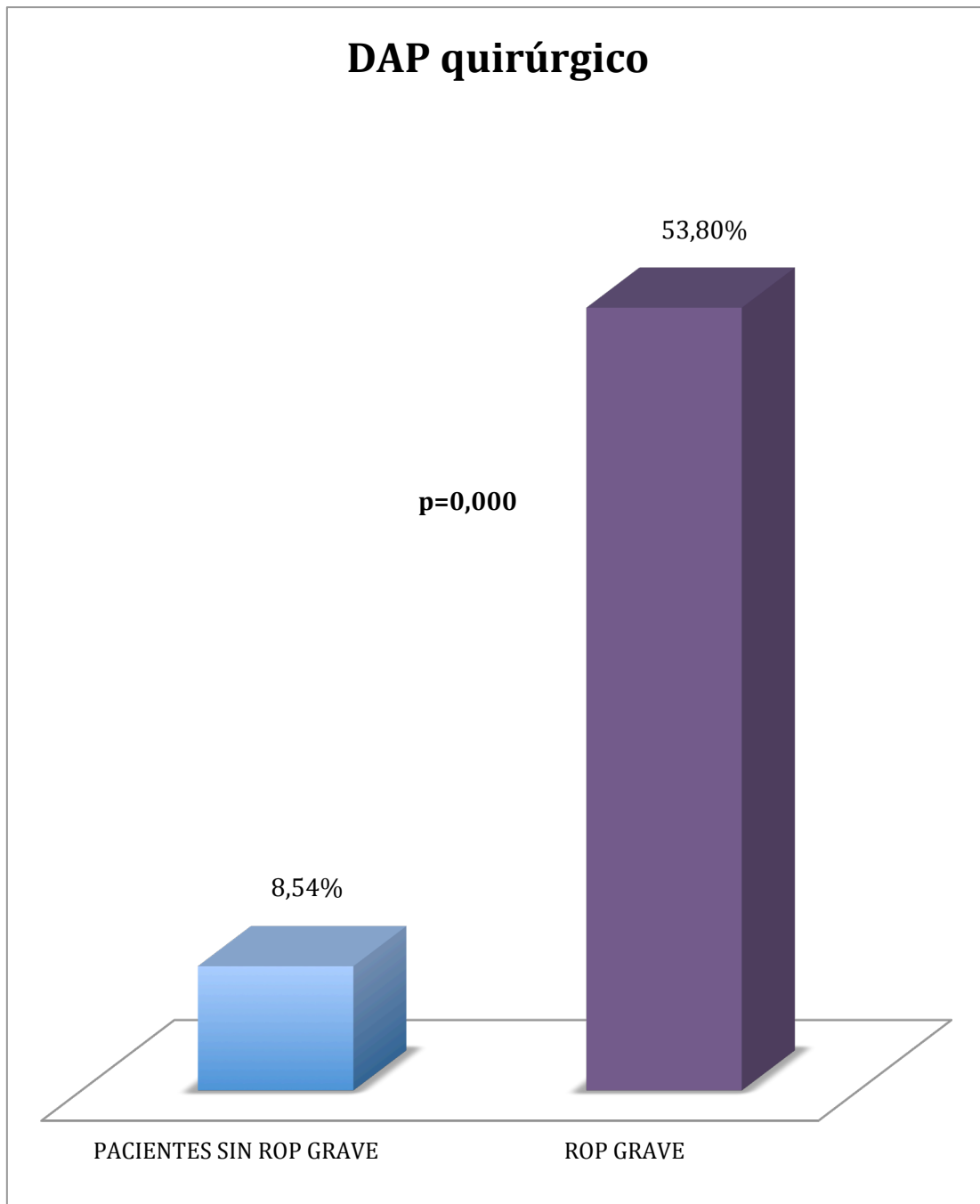


Figura 43. Comparación de la frecuencia de DAP quirúrgico en los pacientes con ROP grave y los pacientes sin ROP grave.

#### 4.3.1.2.8. Número de transfusiones

El número medio de transfusiones en el grupo de ROP grave fue de  $5,19 \pm 3,2$  (1-12), por  $0,75 \pm 1,9$  (0-6) en el grupo sin ROP grave ( **$p=0,000$** ) (figura 44).

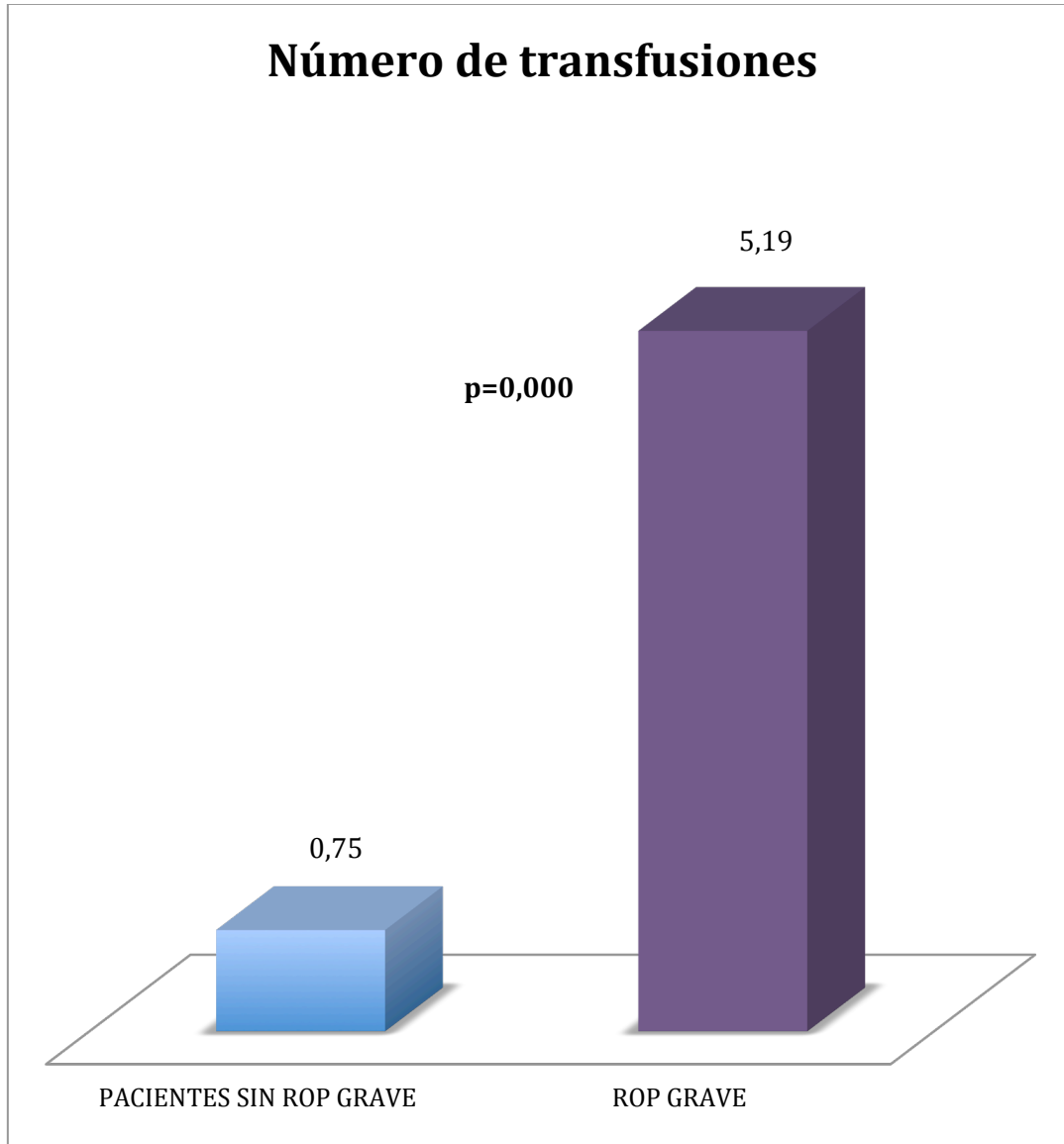


Figura 44. Comparación del número de transfusiones en el grupo con ROP grave frente al grupo sin ROP grave.

#### 4.3.2.9. Duración de la ventilación asistida

La duración media de la asistencia ventilatoria fue de  $46,9 \pm 25,8$  (13-150) días en el grupo con ROP grave, por  $8,28 \pm 7,12$  (0-80) días en el grupo sin ROP grave ( **$p=0,000$** ) (figura 45).

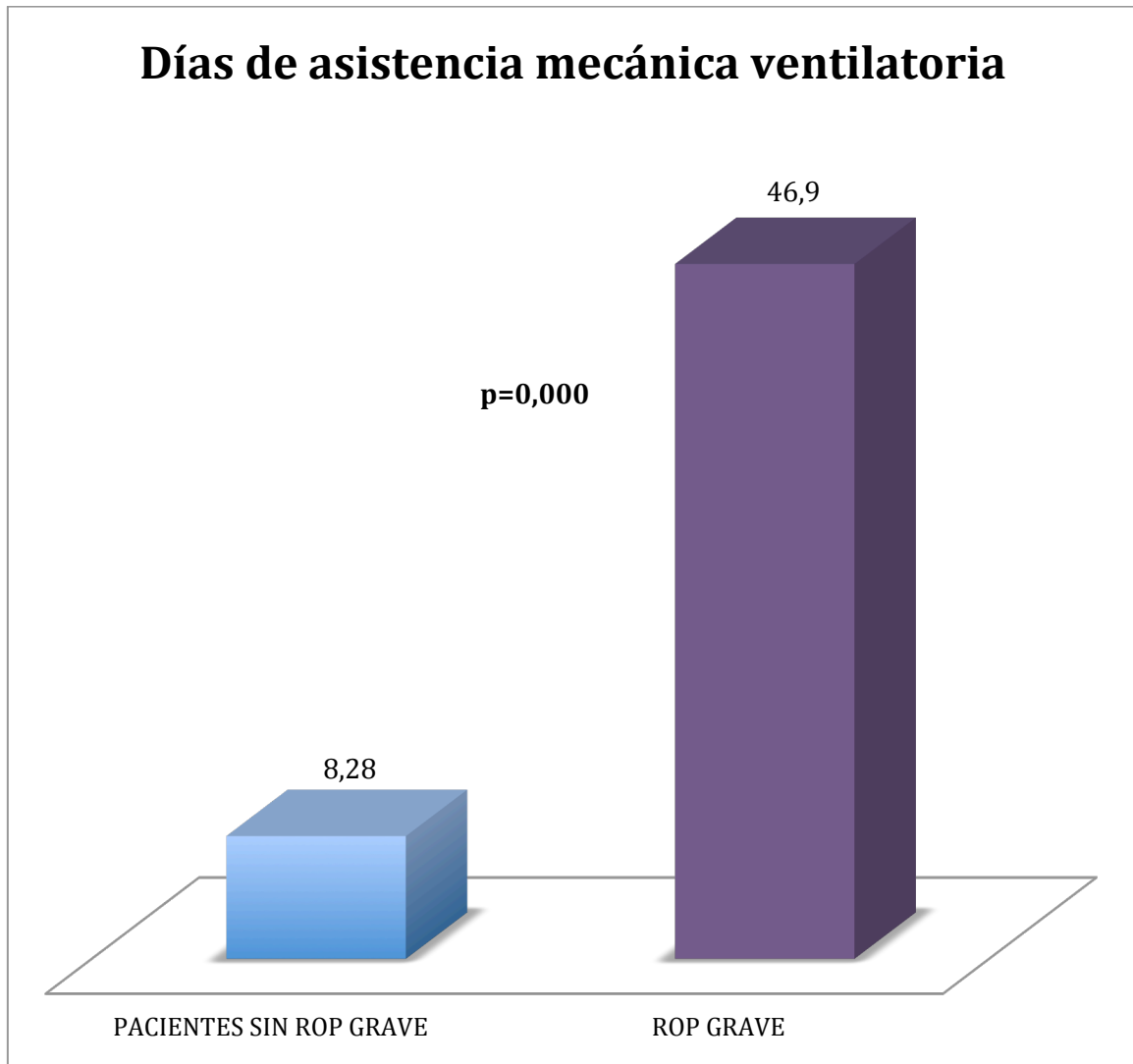


Figura 45. Comparación de la duración de la asistencia mecánica ventilatoria en el grupo de ROP grave frente al grupo sin ROP grave, en días.



4.3.1.2.10. Infección perinatal documentada microbiológicamente

La infección perinatal se documentó microbiológicamente en el 92,3% de los pacientes con ROP grave, por el 22,1% de los pacientes sin ROP grave ( $p=0,000$ ) (figura 46).

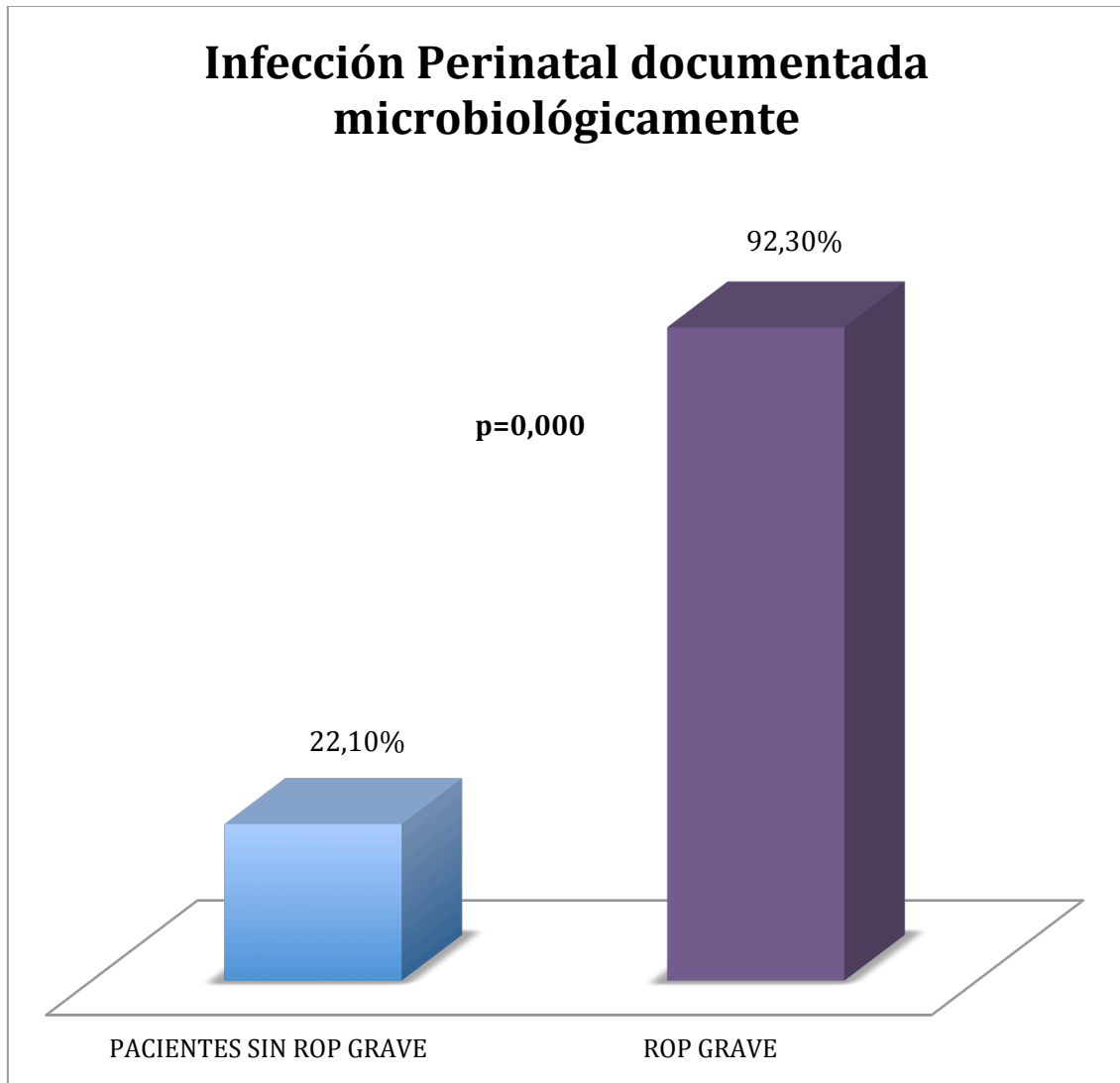


Figura 46. Comparación de la frecuencia de infección perinatal documentada microbiológicamente en grupo de ROP grave y en grupo sin ROP grave.

## 4.3.1.2.11. Enterocolitis necrotizante

La ECN con requerimiento de tratamiento médico o quirúrgico se detectó en el 38,46% de los pacientes con ROP grave, por un 8,08% de los pacientes sin ROP grave ( $p=0,000$ ) (figura 47).

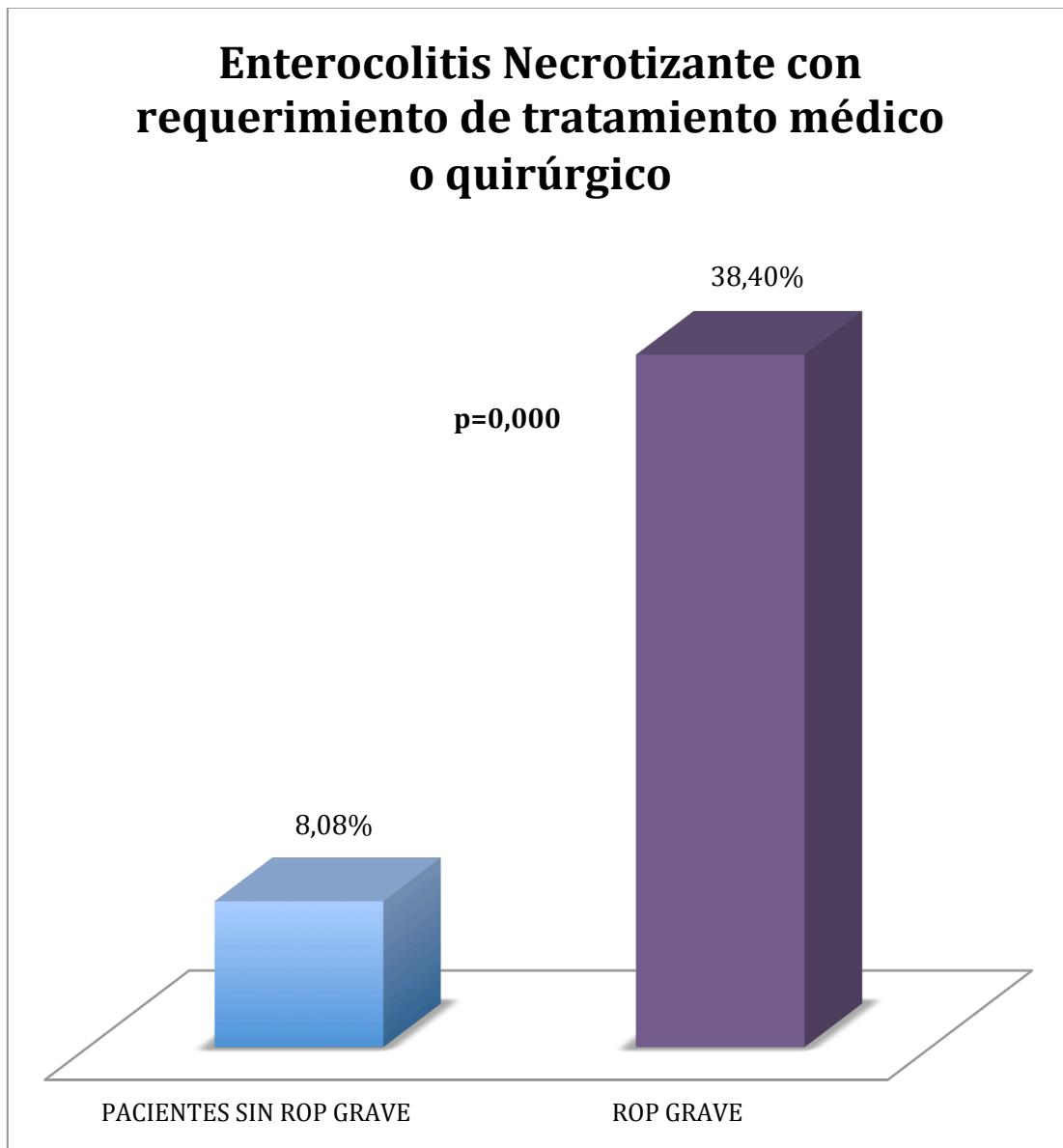


Figura 47. Comparación presencia de ECN con necesidad de tratamiento médico o quirúrgico en pacientes sin ROP grave y en pacientes con ROP grave.

#### 4.3.1.2.12. Duración de la nutrición parenteral

La duración de la nutrición parenteral media en el grupo de ROP grave fue de  $36,3 \pm 28,3$  (16-139) días, por  $12,0 \pm 10,2$  (0-60) días en el grupo sin ROP grave ( $p=0,055$ ) (figura 48).

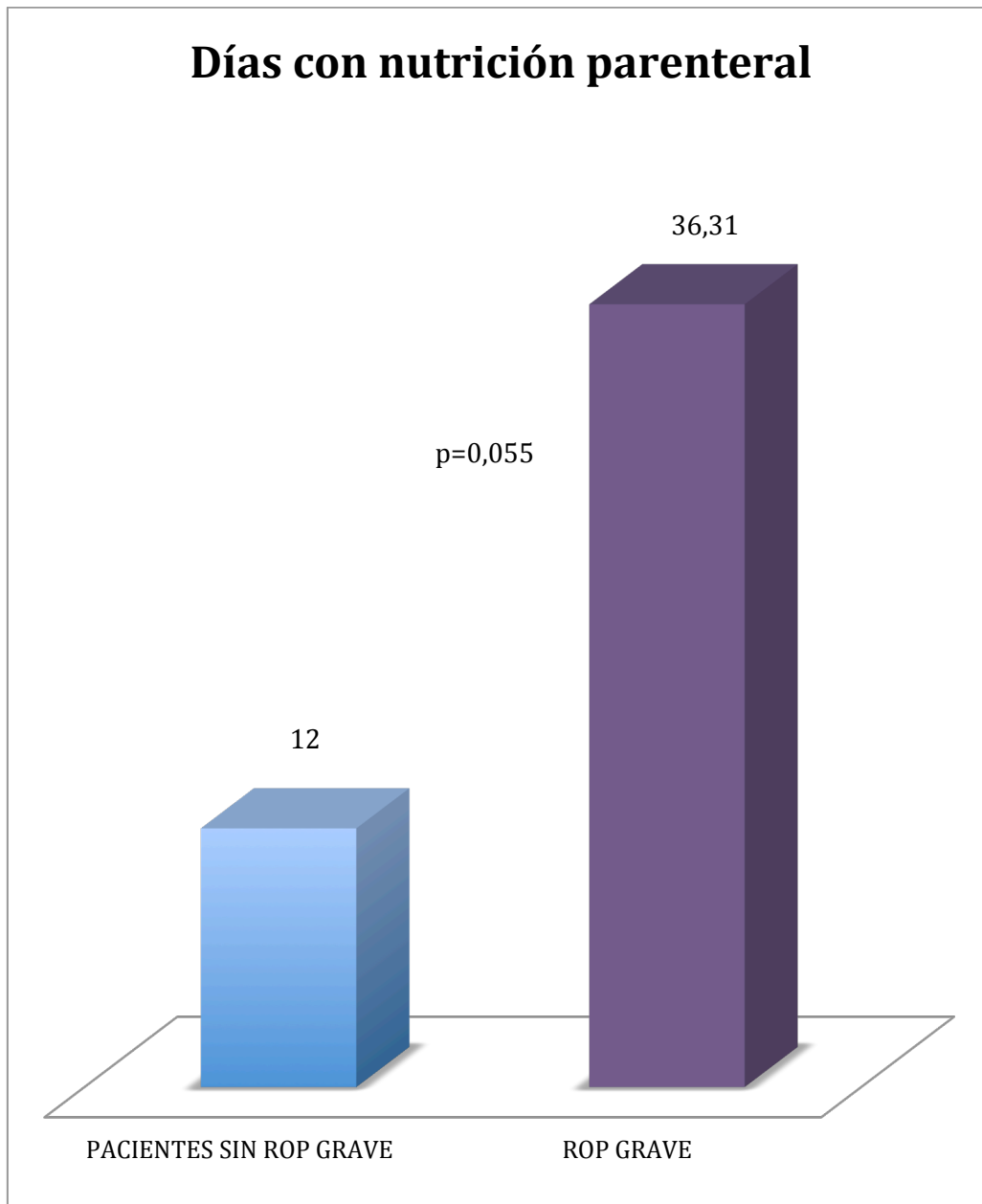


Figura 48. Comparación de los días con nutrición parenteral en los pacientes con ROP grave y en los pacientes sin ROP grave.

#### 4.3.1.3. Distribución del peso y edad gestacional al nacimiento en los pacientes con y sin ROP grave

En 14 pacientes (53,84%), el peso al nacimiento había sido inferior a 750 gr; en los restantes casos, el peso al nacimiento estuvo comprendido entre 750 y 999 gr. Ningún paciente había presentado un peso al nacimiento superior a 1000 gr (figura 49).

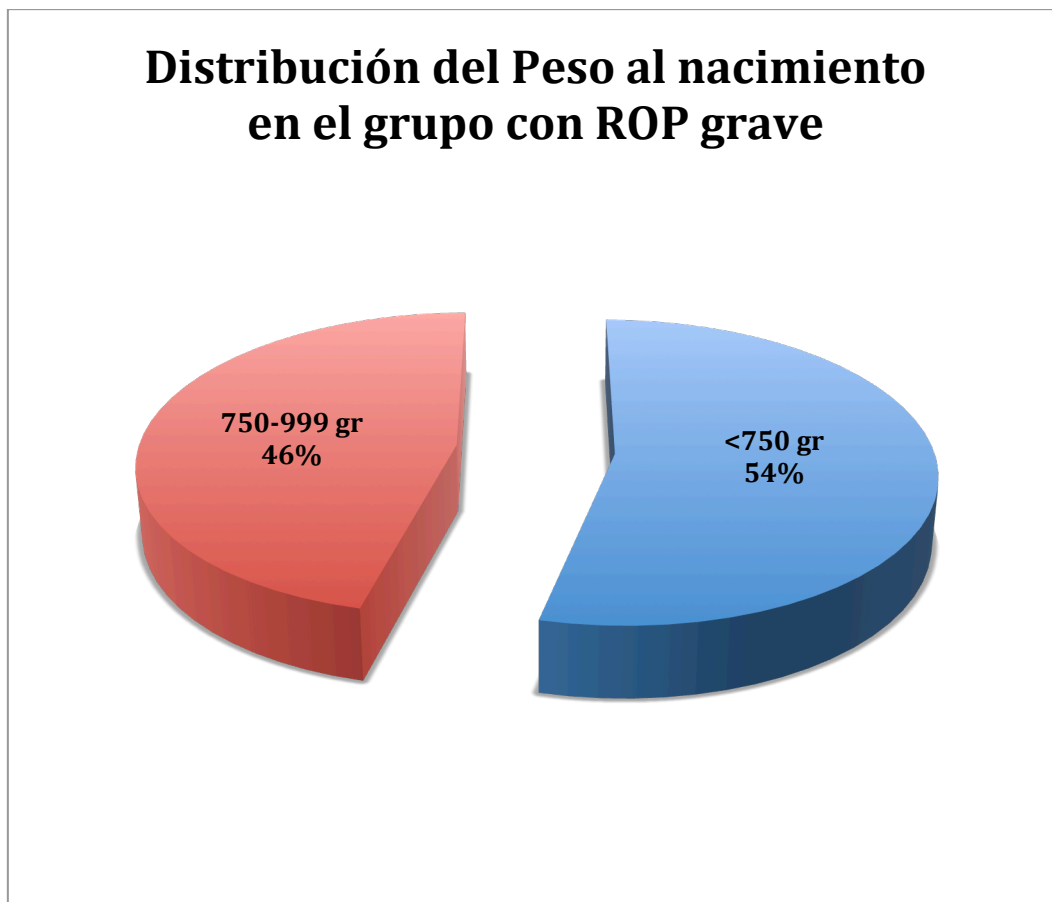


Figura 49. Distribución del peso al nacimiento de los pacientes con ROP grave en grupos de peso al nacimiento.

Todos los pacientes con ROP grave presentaron una edad gestacional al nacimiento inferior a 28 semanas (figura 50).

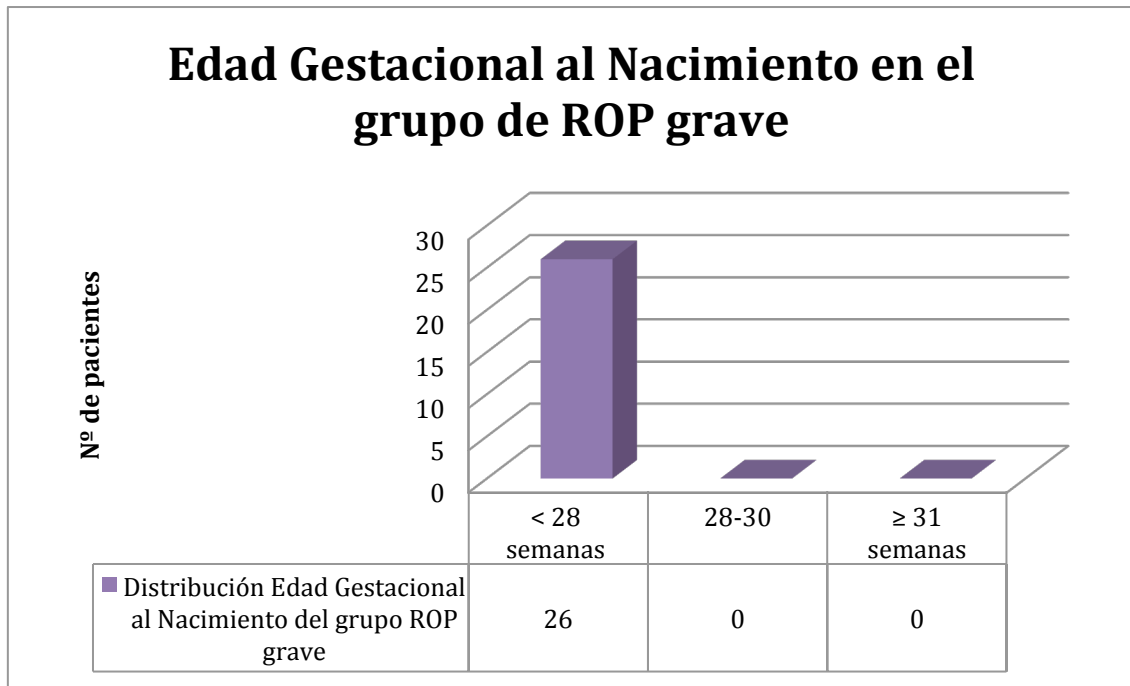


Figura 50. Distribución de los pacientes con ROP grave por subgrupos de edad gestacional al nacimiento.

Al comparar la distribución de los factores perinatales entre los pacientes con ROP grave y los pacientes sin ROP grave, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,000$ ) en la frecuencia de peso al nacimiento inferior a 750 gr, y edad gestacional al nacimiento inferior a 28 semanas.

#### 4.3.1.4. Características clínicas de la ROP grave

##### 4.3.1.4.1. Edad gestacional en el momento del diagnóstico de ROP grave

La edad gestacional media al diagnóstico de la ROP grave fue de 34,53 (32-39) semanas.

En el caso de la edad gestacional al nacimiento, el grupo de gravedad 3 (ROP con necesidad de tratamiento) presentó diferencias estadísticamente significativas respecto de los grupos 0 (inmadurez) y 1 (ROP leve), no siendo estadísticamente significativa en relación al grupo 2 (ROP moderada).

##### 4.3.1.4.2. Distribución de la ROP grave por zonas

En 17 (65,3%) casos la ROP tipo 1 se presentó en la zona II anterior, mientras que en 7 (26,9%) casos apareció en la zona II posterior, y en 2 casos (7,69%) en la zona I (figura 51).

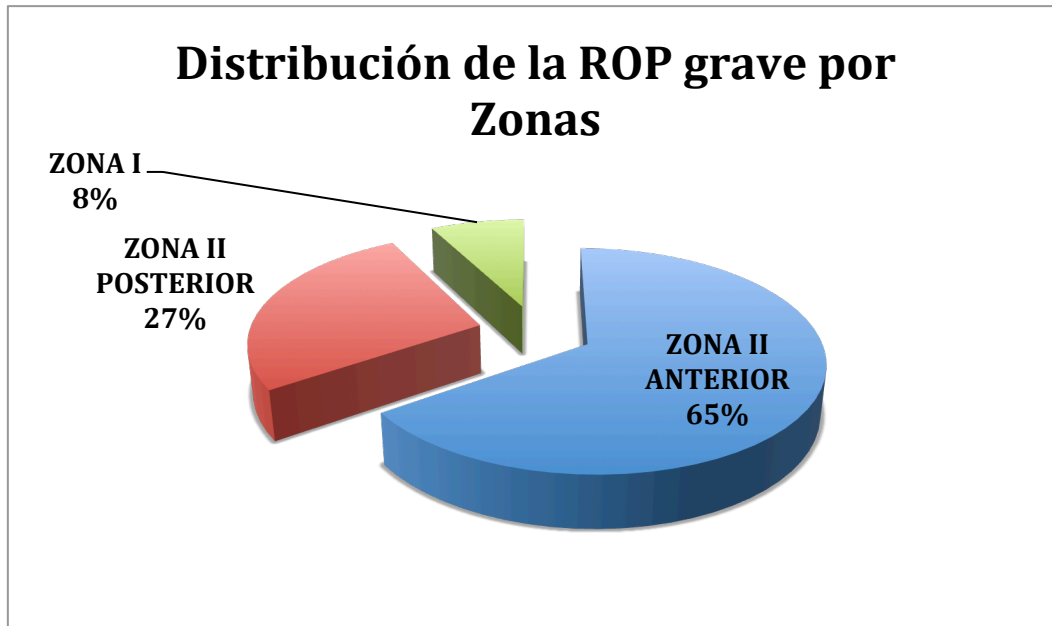


Figura 51. Distribución de la ROP grave por zonas.

4.3.1.4.3. Distribución de la ROP Tipo 1 por grados (figura 52)

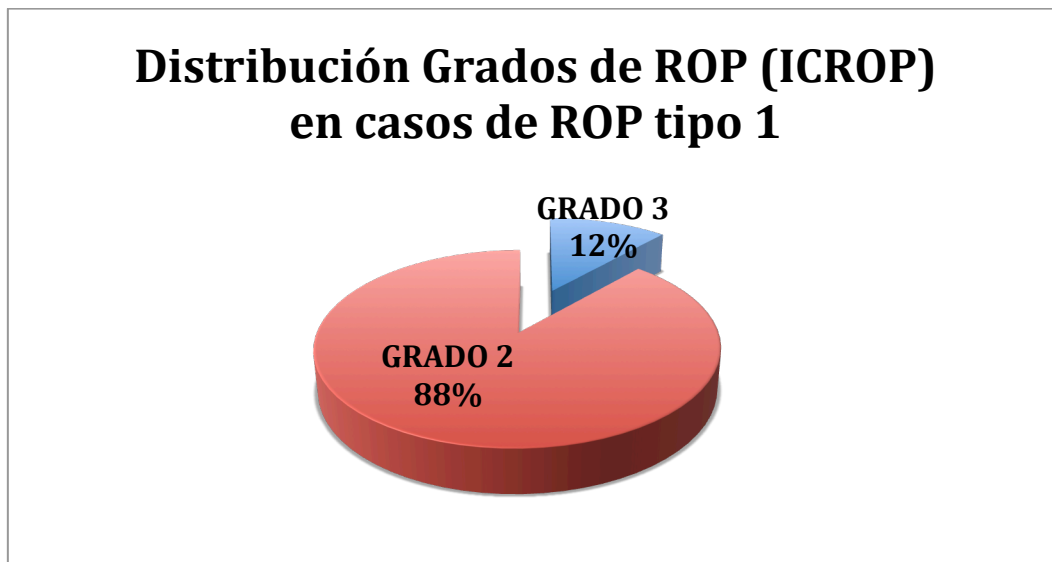


Figura 52. Distribución de la ROP Tipo 1 por grados de la clasificación internacional.

En el 88,46% de los casos de ROP grave el grado máximo de ROP alcanzado de acuerdo con la clasificación ICROP fue el grado 2, el 12% restante desarrolló un grado 3 de esta misma clasificación (figura 52).

#### 4.3.1.4.4. Número de tratamientos (sesiones) y número de impactos de láser por ojo

Se requirió una sola sesión de tratamiento (fotocoagulación láser bilateral) en el 92,3% (24/26) de los pacientes. El número medio de impactos por ojo en la primera sesión de láser fue de  $1526 \pm 526,9$  (675-2625) impactos (figura 53).

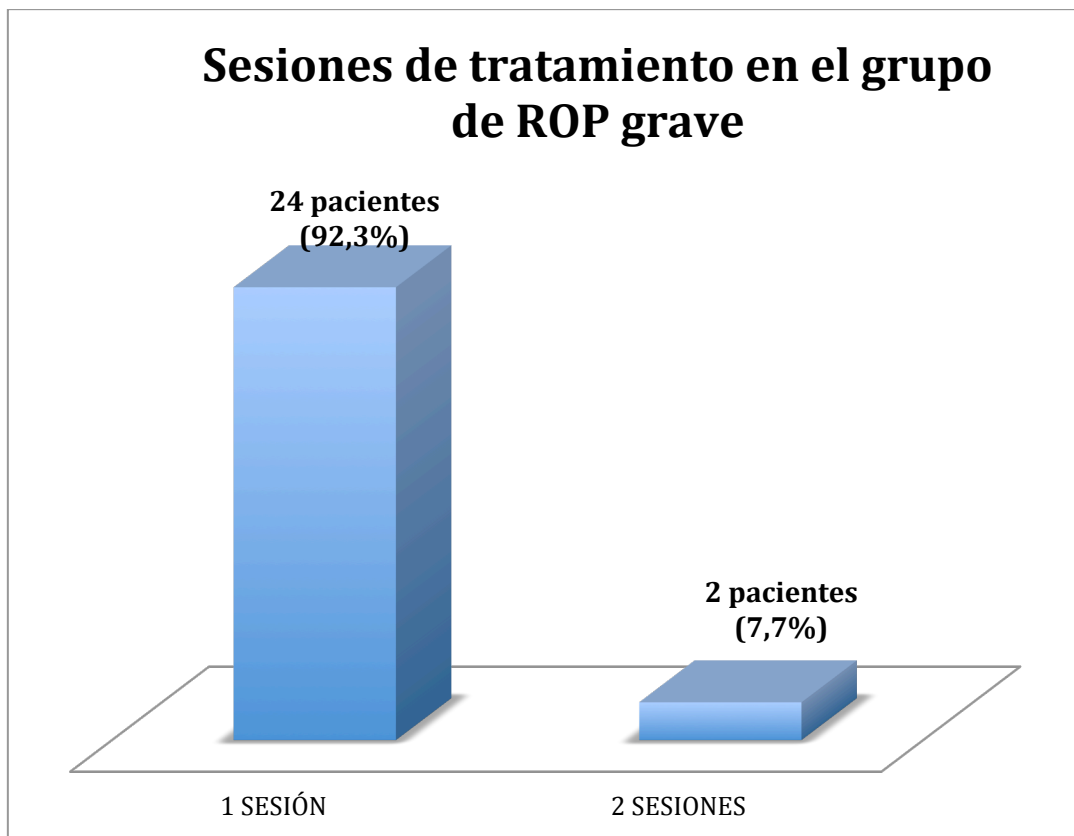


Figura 53. Distribución del número de sesiones de tratamiento (fotocoagulación láser) entre los pacientes con ROP grave.



## Resultados

En dos casos (7,7%), se realizaron dos sesiones de tratamiento bilateralmente, siendo la segunda sesión fotocoagulación láser suplementaria en un caso, y en el restante, bevacizumab intravítreo (0,625mg/0,03ml) bilateral.

### 4.3.1.4.5. Resultados anatómicos favorables y desfavorables

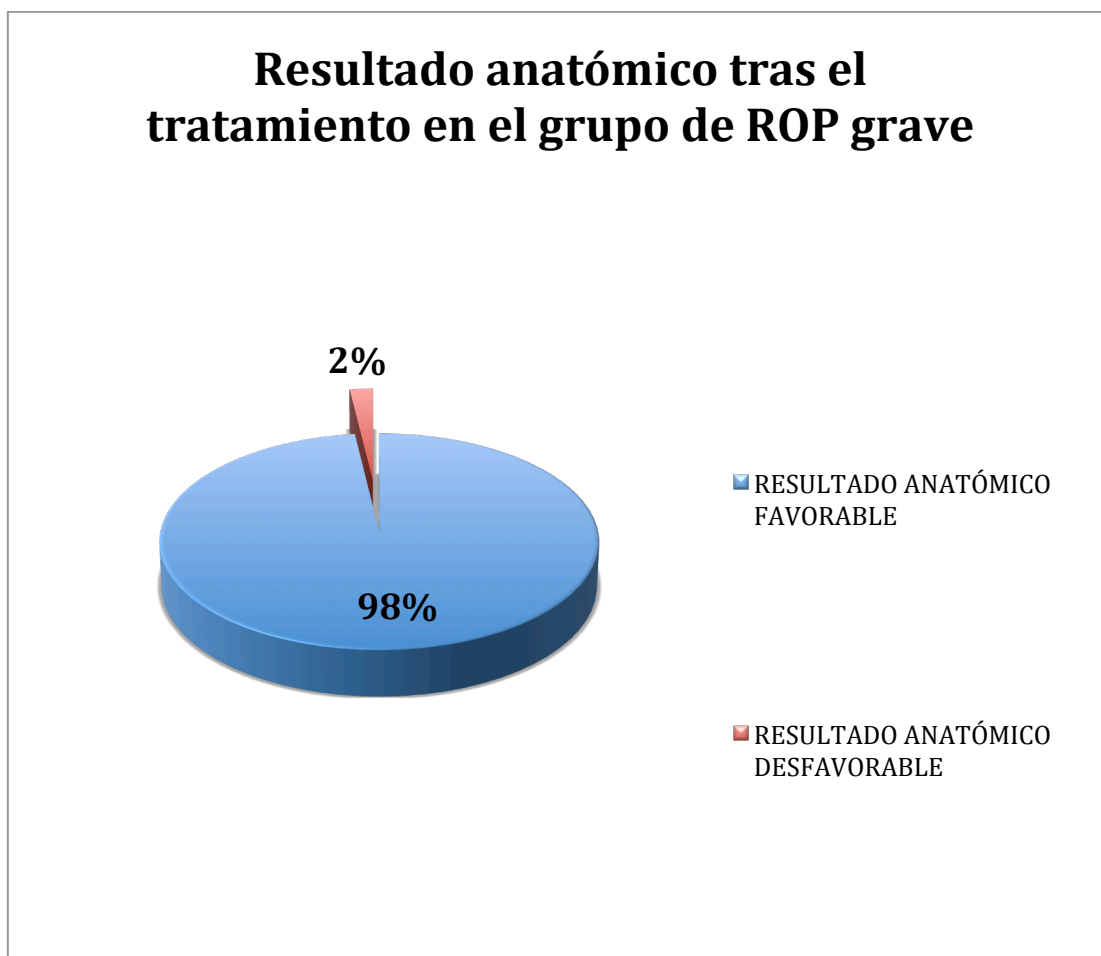


Figura 54. Porcentaje de éxito con el tratamiento en los ojos con ROP grave de nuestra muestra.

El resultado anatómico final se consideró como favorable en 51 de 52 (98,07%) ojos tratados. Uno de los ojos (1,9%) de uno de los pacientes retratados

evolució a un grado 4B tras el primer tratamiento. Dado que la fotocoagulación se había realizado de forma confluyente sin existir áreas retinianas incompletamente tratadas, se realizó en un segundo tiempo una inyección intravítrea de bevacizumab (0,625mg/0,03ml). Finalmente, dicho ojo desarrolló una atrofia macular, considerándose como resultado anatómico desfavorable (figura 54).

### 4.3.1.5. Análisis de regresión logística

En el análisis de regresión logística univariante, se encontró un *odds ratio* (OR) no ajustado estadísticamente significativo ( $p<0,05$ ) para el peso al nacimiento, la edad gestacional al nacimiento, el test de Apgar al minuto 1 y 5, la infección perinatal documentada microbiológicamente, la hemorragia intraventricular grado III-IV, el DAP quirúrgico, la ECN, el número de transfusiones, y los días de ventilación asistida (tabla 20).

## Resultados

	OR	IC 95%	Valor p
<b>Peso al Nacimiento</b>	0,992	0,989-0,995	<b>0,000</b>
<b>Edad gestacional al nacimiento</b>	0,306	0,202-0,462	<b>0,000</b>
<b>Test de Apgar al minuto 1</b>	0,628	0,511-0,771	<b>0,000</b>
<b>Test de Apgar al minuto 5</b>	0,542	0,405-0,725	<b>0,000</b>
<b>Gestación simple/múltiple</b>	0,717	0,358-1,437	0,349
<b>Bajo peso para la edad gestacional al nacimiento</b>	0,489	0,11-2,179	0,348
<b>Corticoides antenatales</b>	1,389	0,214-9,012	0,712
<b>Infección microbiológicamente documentada</b>	42,273	9,615-185,857	<b>0,000</b>
<b>HIV III-IV</b>	18,359	5,536-60,887	<b>0,000</b>
<b>DAP quirúrgico</b>	12,49	4,991-31,260	<b>0,000</b>
<b>ECN</b>	7,109	2,774-18,218	<b>0,000</b>
<b>Número de transfusiones</b>	2,4	1,824-3,344	<b>0,000</b>
<b>Días de asistencia ventilatoria</b>	1,104	1,071-1,138	<b>0,000</b>

Tabla 20. *Odds ratios* para el análisis univariante. HIV: hemorragia intraventricular; DAP: ductus arteriosus persistente; ECN: enterocolitis necrotizante; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza del 95%.

Como se conoce que la mayoría de los factores perinatales predictores de ROP están en función de la inmadurez, se diseñó un análisis de regresión logística multivariante ajustado. Usando el análisis de regresión logística escalonado, la ECN (OR 5,984; IC 95%: 1,144-31,298; **p=0,034**), la HIV grado

## Resultados

III-IV (OR 11,8; IC 95%: 1,753-79,406; **p=0,011**), el peso al nacimiento (OR 0,996; IC 95%: 0,991-1; **p=0,046**) y la edad gestacional al nacimiento (OR 0,41; IC 95%: 0,226-0,743; **p=0,003**) fueron identificados como factores predictores independientes de ROP grave (tabla 21 y figura 55).

	OR	IC 95%	Valor p
<b>ECN</b>	5,984	1,14-21,298	<b>0,034</b>
<b>HIV III-IV</b>	11,800	1,75-79,406	<b>0,011</b>
<b>Peso al nacimiento</b>	0,996	0,991-1	<b>0,046</b>
<b>Edad gestacional al nacimiento</b>	0,41	0,226-0,743	<b>0,003</b>

Tabla 21. Resultado del análisis multivariante ajustado. OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; ECN: enterocolitis necrotizante; HIV: hemorragia intraventricular.

## Resultados

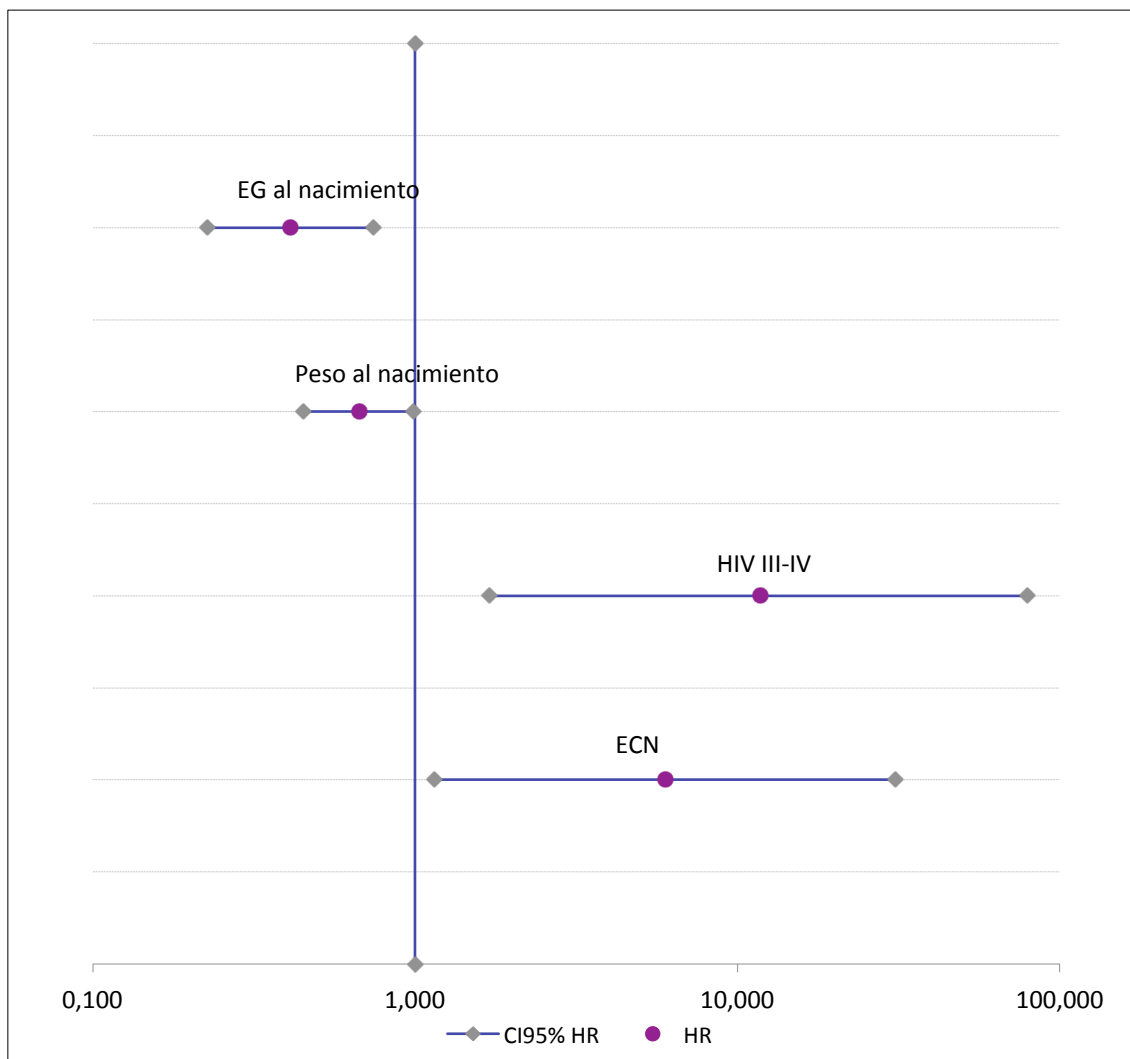


Figura 55: Diagrama de árbol con los ORs ajustados. EG: edad gestacional; HIV: hemorragia intraventricular; ECN: enterocolitis necrotizante.

### 4.4. Validación del algoritmo WINROP

#### 4.4.1. Tamaño muestral

De los 225 pacientes que compusieron la muestra final, 216 (96%) presentaron una ganancia ponderal postnatal fisiológica. De ellos, 4 no fueron válidos para

el algoritmo WINROP por presentar una edad gestacional al nacimiento igual o superior a 32 semanas. Por tanto, 212 pacientes compusieron la muestra empleada para la validación de la herramienta WINROP.

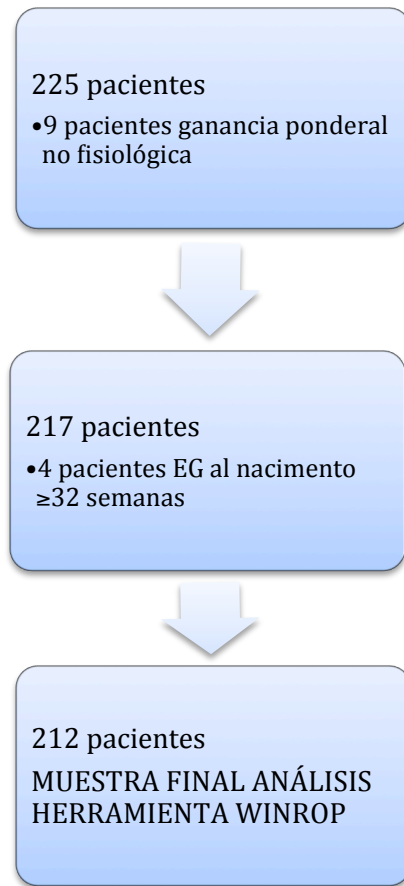


Figura 56. Diagrama con la inclusión de pacientes para el análisis WINROP.

EG: edad gestacional.

#### 4.4.2. Número y porcentaje de alarmas de alto riesgo con el método A y el método B de análisis

Con los datos semanales de peso de los 212 pacientes válidos para el análisis, se obtuvieron alarmas de alto riesgo en 119 pacientes (56,13%) con el método A, y en 93 (43,86%) con el método B.

Con el método A, el algoritmo identificó como alto riesgo a 41/124 (33,1%) niños del grupo R0 (madurez vascular retiniana), a 48/57 (84,2%) del grupo R1 (inmadurez vascular retiniana o ROP leve), a 11/12 (91,7%) del grupo R2 (ROP moderada) y a 19/19 (100%) del grupo R3 (ROP grave) (tabla 22).

	R0	R1	R2	R3	TOTAL
<b>Alarma De Alto Riesgo</b>	41/124 (33,1%)	48/57 (84,2%)	11/12 (91,7%)	19/19 (100%)	119 (56,1%)
<b>No alarma</b>	83/124 (66,9%)	9/57 (15,8%)	1/12 (8,3%)	0/19 (0%)	93 (43,9%)
<b>TOTAL</b>	124	57	12	19	212

Tabla 22. Porcentaje y distribución de las alarmas de alto riesgo con el método A de análisis WINROP. R0: grupo de madurez vascular retiniana; R1: grupo de inmadurez vascular o ROP leve; R2: grupo de ROP moderada; R3: grupo de ROP grave.

Con el método B, el algoritmo identificó como alto riesgo a 22/ 124 (17,7%) niños del grupo R0, a 43/57 (75,4%) del grupo R1, a 9/12 (75%) y a 19/19 (100%) del grupo R3 (tabla 23).

## Resultados

	<b>R0</b>	<b>R1</b>	<b>R2</b>	<b>R3</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Alarma De Alto Riesgo</b>	22/124 (17,7%)	43/57 (75,4%)	9/12 (75%)	19/19 (100%)	119 (56,1%)
<b>No alarma</b>	102/124 (82,3%)	14/57 (24,6%)	3/12 (25%)	0/19 (0%)	93 (43,9%)
<b>TOTAL</b>	124	57	12	19	212

Tabla 23. Porcentaje y distribución de las alarmas de alto riesgo con el método A de análisis WINROP. R0: grupo de madurez vascular retiniana; R1: grupo de inmadurez vascular o ROP leve; R2: grupo de ROP moderada; R3: grupo de ROP grave.

La distribución de los pacientes analizados y entre las alarmas de alto riesgo y bajo riesgo generadas con el método A, en relación a los grupos de gravedad de ROP, se muestran en la figura 57:



## Resultados

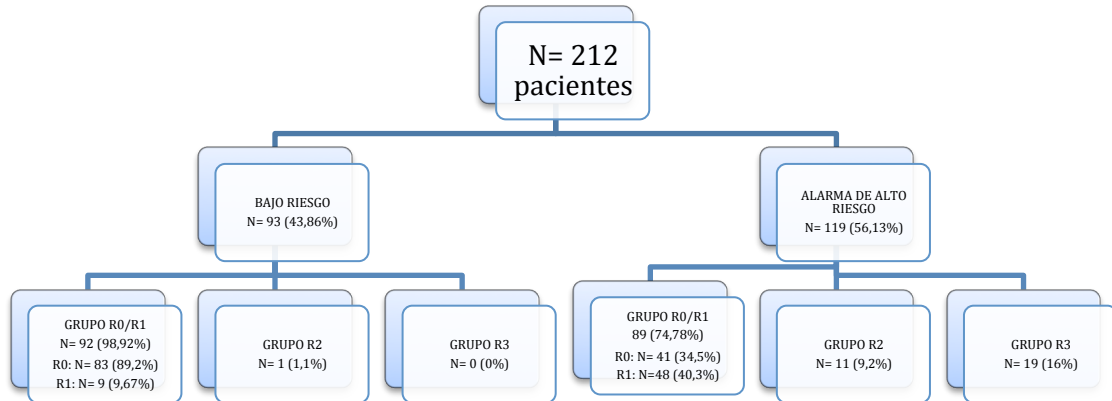


Figura 57. Distribución de los pacientes analizados de acuerdo a las alarmas generadas con el método de análisis A; se indican los grupos de gravedad de los pacientes incluidos. R0: grupo de madurez vascular retiniana; R1: grupo de inmadurez vascular o ROP leve; R2: grupo de ROP moderada; R3: grupo de ROP grave.

La distribución de los pacientes analizados entre las alarmas de alto riesgo y bajo riesgo generadas con el método B en relación a los grupos de gravedad, se muestran en la figura 58:

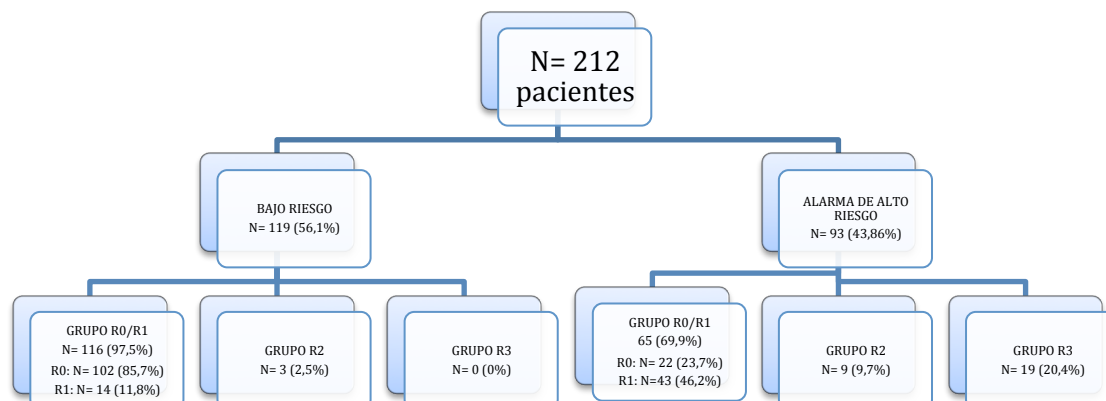


Figura 58. Distribución de los pacientes analizados de acuerdo a las alarmas generadas con el método de análisis B; se indican los grupos de gravedad de los pacientes incluidos. R0: grupo de madurez vascular retiniana; R1: grupo de inmadurez vascular o ROP leve; R2: grupo de ROP moderada; R3: grupo de ROP grave.

#### 4.4.3. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para los métodos de análisis A y B

Los resultados expuestos arrojan una sensibilidad del 100% y una especificidad del 48,18% para el método A, y una sensibilidad del 100% y especificidad del 61,65% para el método B. Asimismo, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo del algoritmo serían del 15,96% y del 100%, respectivamente, para el método A; y del 20,43% y del 100% respectivamente, para el método B.

#### 4.4.4. Resultados de los análisis con el método A y método B en el grupo de ROP grave

Entre los 26 pacientes del estudio que alcanzaron el criterio preumbral Tipo 1 (grupo ROP grave), se encontró que en 7 la ganancia ponderal postnatal no fue fisiológica y por ello no fueron introducidos en el algoritmo. En el caso de los 19 que sí fueron analizados, en todos ellos (100%) se generó una alarma de alto riesgo, tanto con el método A como con el método B de análisis (figura 59). La edad gestacional media a la que se realizó el diagnóstico de ROP Tipo 1 en los 19 pacientes analizados fue de 34,94 SEG, y la edad gestacional media a la que el algoritmo generó la alarma de alto riesgo para ellos fueron 27,94 SEG para el análisis A, y 28,31 SEG para el análisis B. El momento de generación de la alarma de alto riesgo fue de media 6,94 semanas (1-11) anterior al diagnóstico de ROP Tipo 1 para el método A, y de 6,47 semanas (1-10) para el método B.

## Resultados

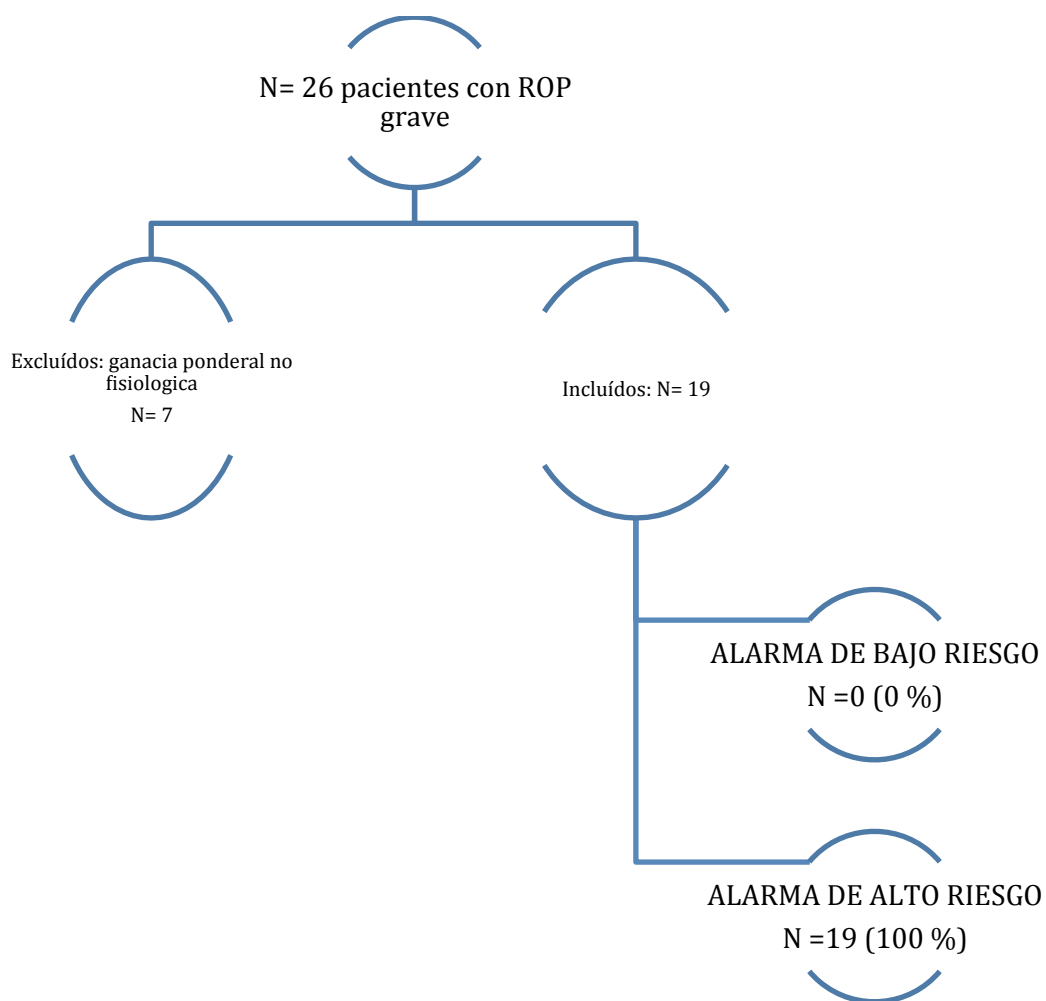


Figura 59. Diagrama de inclusión y resultados del análisis A y B del algoritmo WINROP en el grupo de ROP grave.

## **5. DISCUSIÓN**



### 5.1. Características demográficas de la muestra.

#### 5.1.1. Peso y edad gestacional al nacimiento

La edad gestacional y peso medios al nacimiento de nuestra muestra (28,8 semanas y 1149,9 gr, respectivamente) fueron similares a los de la población del ensayo clínico CRYO-ROP (27,9 semanas y 954 gr, respectivamente), en el que los criterios de cribado de ROP fueron semejantes a los de nuestro centro (<1251 gr al nacimiento) (25). Creemos que por el hecho de disponer de un límite de cribado ligeramente alto en la edad gestacional al nacimiento (32 semanas), el peso y la EG medios de la muestra resultaron finalmente algo superiores al mencionado y a otros estudios, ya que en la mayoría de estos otros trabajos se consideraba como límite superior de cribado las 30 semanas de edad gestacional al nacimiento (tabla 24).

Estudio, período	Peso medio al nacimiento $\pm$ DE (rango)	EG media al nacimiento $\pm$ DE (rango)	Tamaño muestral	Criterios de cribado
<b>CRYO-ROP, 1986-1987 (25)</b>	954 $\pm$ 185 gr	27,9 $\pm$ 2,2 semanas	4099	< 1251 gr
<b>LIGHT ROP, 1995-1997 (13)</b>	914 $\pm$ 191 gr	27,2 $\pm$ 1,7 semanas	409	<1251gr <31 SEG
<b>BOOST I, 1996-2000 (138)</b>	918 $\pm$ 229 gr	26,6 $\pm$ 1,7 semanas	358	<30 SEG
<b>Suecia, 1988-1990 (89)</b>	1157 gr (648-1500)	29 (24-35) semanas	260	<1500 gr
<b>HULP, 2010-2012</b>	1149 $\pm$ 328,9 gr (448-1980)	28,83 $\pm$ 2,1 (23,7-33,7) semanas	225	<1251 gr <32 SEG

Tabla 24. Comparación de la edad gestacional y el peso al nacimiento medios en distintos estudios internacionales y en nuestra muestra. HULP: Hospital Universitario La Paz.

#### 5.1.1.1. Distribución de pacientes por grupos de peso y edad gestacional al nacimiento

En nuestra serie, hemos detectado que casi el 13% de los pacientes presentaban un peso al nacimiento inferior a 750 gr, y que el 32% presentaba una edad gestacional al nacimiento menor de 28 semanas. Estos datos son representativos del grado de inmadurez de la muestra, y si bien los porcentajes son inferiores al estudio ETROP (26), están próximos a los del estudio CRYO-ROP (25). Como ya se ha comentado anteriormente, la inmadurez de la muestra influye significativamente en la incidencia de ROP y de las formas graves de esta enfermedad (tabla 25).

<b>Estudio</b>	<b>&lt;750 gr</b>	<b>750-999 gr</b>
<b>CRYO-ROP (25)</b>	16%	38,7%
<b>ETROP (26)</b>	25%	
<b>HULP</b>	13%	23%

Tabla 25. Porcentaje de pacientes de las poblaciones incluidas en los estudios CRYO-ROP, ETROP y en el presente trabajo con peso inferior a 750 gr, y de 750 a 999 gr, respectivamente.

#### 5.1.2. Otras características demográficas de la muestra

En nuestro estudio no se recogieron la raza ni el sexo del pretérmino. Ambas características se deberían haber obtenido interpretando las historias clínicas del recién nacido, lo que habría podido estar sometido a sesgo. Se sabe que la raza puede tener influencia en el desarrollo y gravedad de ROP. En el ensayo clínico de



ROP más reciente, el BEAT-ROP, se detectó un alto porcentaje de fracasos del tratamiento láser convencional (27). Una de las hipótesis para explicar este resultado fue la presencia de un número significativo de pacientes de raza hispana. Creemos que esta raza ha tenido una representación significativa en nuestra muestra, puesto que el área sanitaria del centro incluye núcleos urbanos con una presencia significativa de población hispana, aunque esto no se ha podido registrar de forma sistemática.

Por otro lado, algunos estudios han sugerido, ya tempranamente en los años 50 (10), que el género masculino podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de ROP (78). Esta asociación no ha sido confirmada en otros trabajos. Hipotéticamente, este hecho podría estar en relación con una mayor supervivencia en los pretérminos de género femenino (es decir, menor morbilidad) debida a causas hormonales.

## 5.2. Estudio de la ROP

### 5.2.1. Correlación de los factores demográficos y perinatales con la aparición de ROP

En nuestra población, hemos encontrado una relación significativa (inversamente proporcional) del riesgo de desarrollar ROP con la edad gestacional y el peso al nacimiento ( $p=0,000$ ). Se sabe que los niveles de IGF-1 en los pretérminos de menos de 28 semanas al nacimiento están reducidos de forma significativa respecto a los pretérminos más maduros (287). Y se han documentado menores niveles

séricos de IGF-1 en los pacientes con menor peso (170). Por tanto, la relación de la inmadurez con el desarrollo de ROP podría fundamentarse en la influencia de esta en los niveles séricos de IGF-1 en el prematuro.

La asociación de una menor puntuación en el test de Apgar con el desarrollo de ROP se recoge en la literatura (288), al igual que en nuestra muestra ( $p=0,000$ ). En nuestro estudio, también se asociaron de forma significativa ( $p=0,000$ ) con el desarrollo de ROP y ROP grave el número de transfusiones, la duración de la asistencia mecánica ventilatoria, el daño neurológico, el DAP con cierre quirúrgico, la infección perinatal comprobada microbiológicamente o la enterocolitis necrotizante. Si bien la diferencia en la duración media de la nutrición parenteral entre los distintos grupos de gravedad y grados de ROP fue estadísticamente significativa, no se encontró correlación entre este factor y el desarrollo de ROP grave. En algunos trabajos recientes se destaca la relación de los aportes parenterales con el desarrollo de ROP, por lo que la composición en lugar de la duración podría ser el hecho más relevante (288).

La asociación lineal con la gravedad de la ROP fue especialmente destacada para el peso y la edad gestacional al nacimiento, el número de transfusiones y la duración de la asistencia ventilatoria (289, 290). Esta correlación confirmaría la asociación de la ROP grave con una mayor morbilidad en los pretérminos en nuestra población. No obstante, aunque el análisis estadístico haya detectado una asociación estadísticamente significativa entre la ROP y la mayor frecuencia y gravedad de complicaciones perinatales, en este contexto clínico es más prudente considerar la ROP como un marcador de morbilidad, más que poder considerar que dichos factores perinatales son factores de riesgo para el desarrollo de ROP (291).

### 5.2.2. Validez de los vigentes criterios de cribado de ROP en el centro

Hay que destacar que de los pacientes excluidos del análisis por padecer patologías oculares o sistémicas concomitantes que pudieran interferir con el desarrollo o evolución de la ROP, la gran mayoría superaba los criterios establecidos de peso al nacimiento (<1251 gr al nacimiento) o edad gestacional (<32 semanas al nacimiento). Estos pacientes habían sido remitidos para exploración oftalmológica a criterio neonatológico, pero se tuvieron que excluir finalmente del estudio por la interferencia potencial de estas anomalías con el normal desarrollo y progresión de la ROP. Por ello, apenas un paciente (0,44%) de los incluidos había sido remitido para cribado de ROP a criterio exclusivamente neonatológico.

Todos los pacientes del grupo de ROP grave cumplían los dos criterios de cribado de ROP establecidos en el centro (<32 SEG y/o < 1251 gr al nacimiento). Esto indica que pueden considerarse puntos de corte seguros para obtener una buena sensibilidad en la detección de la ROP significativa en nuestro medio.

Los resultados de este trabajo también nos descubren que ningún paciente con peso al nacimiento superior a 1000 gr o edad gestacional superior a 30 semanas al nacimiento desarrolló ROP grave. Por contra, el 2,8% de los pacientes con peso  $\geq 1000$  gr al nacimiento desarrollaron un grado 2 de retinopatía y de ROP moderada. Teniendo en cuenta que la ROP grave es una enfermedad potencialmente devastadora, probablemente no resultaría prudente restringir en el momento actual los criterios de cribado a menos de 30 semanas y menos de 1000 gr al nacimiento hasta que sea posible que las cifras de ROP moderada o de grado 2 en estos grupos sean iguales a cero.

### 5.2.3. Edad gestacional al inicio de las exploraciones oftalmológicas y número de revisiones

En nuestra muestra, se iniciaron los exámenes de cribado oftalmológico de ROP a una edad gestacional media de 33,18 semanas, con un rango de 30 a 37 SEG. El hecho de que en nuestro centro se concentren las exploraciones oftalmológicas de ROP en un único día de la semana (como recomienda la guía clínica para el cribado de ROP en España) puede generar pequeñas variaciones en el rango mínimo y máximo de SEG a que se realiza la primera exploración, pero creemos que estas cifras reflejan que existe una buena coordinación entre los servicios de Neonatología y Oftalmología.

En cuanto al número de exploraciones, la media por paciente fue de 2,23, pero tal como refleja la figura 37, la gravedad y los grados de ROP mostraron correlación con el número de exploraciones, siendo significativamente más elevado en los grupos y grados más altos (grados 2 y 3, y grupos 2 y 3 en relación al resto, **p<0,05**), sin poderse detectar diferencias estadísticamente significativas entre los grados 2 y 3, ni entre los grupos de ROP moderada y ROP grave.

### 5.2.4. Zona retiniana de desarrollo del máximo grado de ROP

Entre nuestra población, la retinopatía se desarrolló mayoritariamente en la zona II anterior (66%), seguida de la zona III (21%). La ROP en zonas posteriores se apreció en un 13% de los casos (zona I y II posterior). Estas cifras evidencian un porcentaje significativo de pacientes con ROP potencialmente grave que podría ir en

aumento los próximos años con el mayor avance y desarrollo en la unidad neonatal, y mayor supervivencia de los pretérminos más extremos.

#### 5.2.5. Incidencia de ROP

##### 5.2.5.1. Incidencia de cualquier grado de ROP

La incidencia global de cualquier grado de ROP en nuestro estudio, atendiendo a la clasificación internacional, fue del 29,5% (es decir, un 70,5% de los pacientes no desarrollaron ningún grado de ROP). Esta cifra es comparativamente baja respecto de la clásicas aportadas por los estudio CRYO-ROP (65,5%), LIGHT-ROP (70%) o ETROP (68%) (13, 25, 26,). Con las estrategias actuales como el control de la saturación y la restricción de oxígeno suplementario, se cree que la incidencia global de cualquier grado de ROP puede estar descendiendo. No obstante, actualmente se reconoce que el problema real de la ROP son los casos graves, ya que como sabemos la mayoría de los niños con ROP leve no revisten ningún problema ni se conocen secuelas significativas derivadas de los grados leves de esta enfermedad, de forma que la incidencia de cualquier grado de ROP en la actualidad no es objeto de estudio tan frecuente.

En relación a las estadísticas comunicadas de incidencia de ROP en otros estudios internacionales, creemos que la incidencia de cualquier grado de ROP de nuestra muestra es relativamente baja. Nuestra incidencia de ROP parece similar a la comunicada en países como Croacia, Noruega, Turquía, Arabia Saudí o Singapur (82,83,86,88). Quizá el grado de inmadurez de nuestros pacientes y los de estas series fuera ligeramente menor que en los estudios de países con alto nivel de

desarrollo como Estados Unidos, Australia o Suecia, donde la incidencia de cualquier grado de ROP continúa siendo superior al 60% (tabla 4) (73, 77, 89, 93). Hay que destacar que en algunos de estos últimos estudios mencionados se incluyeron pacientes con edades gestacionales al nacimiento inferiores a las 24 semanas, con un número considerable de niños de entre 22 y 23 SEG al nacimiento. En nuestra muestra, solo detectamos un caso con EG al nacimiento inferior a 24 semanas, por lo que el límite inferior de viabilidad en nuestro medio podría aún no corresponderse exactamente con países con alto nivel de desarrollo, y el no incluirse entre los pacientes de estudio un mayor número de pretérminos con edades gestacionales al nacimiento inferiores a 24 semanas podría ser el motivo por el que en nuestro trabajo la incidencia de cualquier grado de ROP se vea reducida en relación a estas series.

En otros estudios llevados a cabo en nuestro país, se han comunicado cifras de cualquier grado de ROP del 32,5% (Hernández et al., Murcia) (295) o 32,1% (González Viejo et al., Zaragoza) (291), concordantes con las de nuestro estudio, lo que confirmaría que en nuestro medio la incidencia de cualquier grado de ROP no es alta.

### 5.2.5.2. Incidencia de ROP grave

La incidencia de ROP grave en nuestro estudio fue del 11,6%, lo que indica concordancia con los estudios realizados en diferentes poblaciones en que se utilizó el criterio preumbral del estudio ETROP (ROP Tipo 1) como indicación de tratamiento (tabla 4). Sin embargo, el porcentaje de nuestros pacientes que desarrolló un grado 3 de ROP fue solo del 1,3% en global. La indicación umbral de

tratamiento, por lo general, arroja cifras menores en la incidencia de ROP grave (entre el 5 y 10%), mientras que el criterio preumbral, al ser indicación de tratamiento en estadios más precoces, por lo general supone una mayor incidencia de pacientes que precisan tratamiento (entre el 10 y 15%) (figura 60).

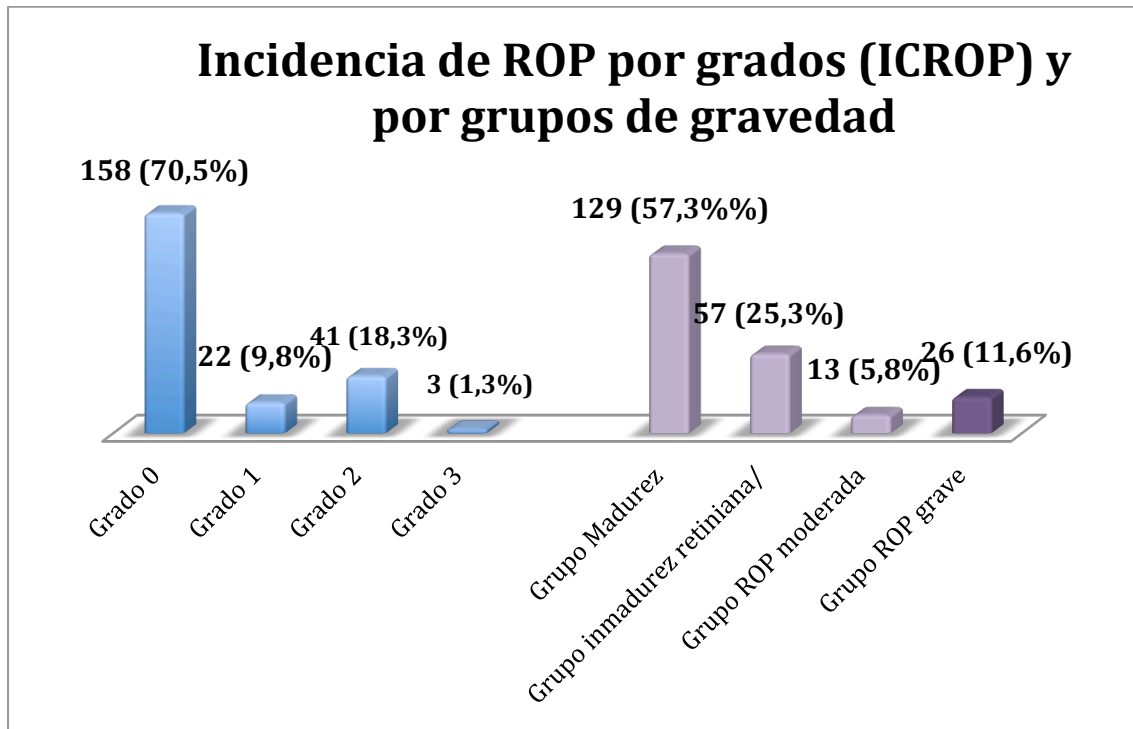


Figura 60. Incidencia de cualquier grado de ROP y de grupos de severidad de ROP en los pacientes del estudio.

## Discusión

<b>Autor</b>	<b>Período</b>	<b>Criterio/s cribado ROP</b>	<b>Nº pacientes</b>	<b>Incidencia de ROP</b>	<b>Incidencia ROP tratada</b>
<b>Gunn et al. (77)</b>	1992-2009	23-25,6 SEG	373	81,8%	15%
<b>Prpic et al. (83)</b>	1998-2002 (P1) 2003-2007 (P2)	<1500 gr ≤32 SEG	226	38,2%	30,6 % (P1) 14,0 % (P2)
<b>Markestad et al. (86)</b>	1999-2000	<1000 gr	376	29%	3,7%
<b>Bas et al. (293)</b>	2011-2013	≤1500 gr ≤32 SEG	15745	30%	16,5%
<b>Amer et al. (88)</b>	2009-2011	≤ 1500 gr ≤32 SEG	386	23,32%	6,4%
<b>Shah et al. (91)</b>	1988-2001	≤1500 gr	564	29,3%	8%
<b>Austeng et al. (89)</b>	2004- 2007	< 27 SEG	506	72,7%	19,6%
<b>Brennan et al. (90)</b>	1987- 1998	≤1500 gr	484	41,92%	5,2%
<b>Palmer et al. (67)</b>	1986- 1987	<1251 gr	4099	65,5%	6%
<b>Good et al. (92)</b>	2000-2002	<1251 gr	6998	68%	12,2%
<b>Stoll et al. (73)</b>	2003-2007	401-1500 gr y 22-28 SEG	6866	59%	12%
<b>Presente estudio</b>	2010-2012	<1251 gr y/o <32 SEG	225	29,5%	11,6%

Tabla 26. Comparación de la incidencia de cualquier grado de ROP, así como de ROP grave, en distintos estudios internacionales y en nuestra muestra. Nº: número; SEG: semanas de edad gestacional.



En relación a otras series, apreciamos que en un estudio realizado en Suecia entre los años 2004 y 2007 con menores de 27 semanas de EG al nacimiento, se encontró una incidencia de ROP grave del 34,8% con un 19,6% de pacientes finalmente sometidos a tratamiento, de acuerdo con el criterio ETROP (293). En esta serie, un 33,6% de los pacientes alcanzaron un grado 3 de ROP (tabla 26).

En Singapur (82), entre 564 examinados para cribado de ROP por peso al nacimiento inferior a 1500 gr durante los años 1988 a 2001, se encontró una incidencia de cualquier grado de ROP del 29,2%, y de ROP umbral del 13,7%. En esta serie, los pacientes con peso al nacimiento inferior a 1000 gr mostraron una incidencia de ROP umbral del 13,7%.

En un estudio nacional llevado a cabo en Canadá (82) para comparar la ROP en niños menores de 29 semanas de edad gestacional al nacimiento durante los períodos de 1996 a 1997 y de 2006 a 2007, se reveló un descenso de la retinopatía en grado superior a 2 (o con necesidad de tratamiento) del 5,7% al 3,9% del primer al segundo período.

En Turquía (293), con niños menores de 32 semanas de edad gestacional o peso al nacimiento por debajo de 1500 gr durante los años 2011 a 2013, se encontró que el 5% desarrolló ROP grave con necesidad de tratamiento, atendiendo al criterio ETROP. Analizando los subgrupos, el 15,3% de los menores de 28 semanas de EG al nacimiento requirió fotocoagulación láser, por un 2,3% del grupo de 29 a 32 SEG al nacimiento.

En Noruega se llevó a cabo un estudio durante el periodo de 1999 a 2000, con niños de edades gestacionales al nacimiento entre 22 a 27 semanas (86). De los 464 niños recogidos, el 4% desarrolló ROP grave con indicación de tratamiento,

siendo el método de tratamiento la crioterapia y no especificando si se empleó el criterio umbral o preumbral.

En Australia, durante los años 1992 a 2009, entre 373 niños con edad gestacional y peso al nacimiento inferiores a 32 semanas y 1500 gr, respectivamente, la incidencia global de ROP grave fue del 15,1%, atendiendo a un criterio preumbral Tipo 1 (55).

En otra serie australiana previa, durante los años 1998 a 1999, entre 2105 niños con edad gestacional al nacimiento inferior a 29 semanas, se detectó ROP en grado 3 o superior en el 9,6% (77).

En Cambera, durante los años 1998 a 2002, entre los 904 niños con edad gestacional al nacimiento entre 31 y 33 semanas y peso al nacimiento mayor de 1250 gr, ningún paciente desarrolló ROP grave ni necesitó ser tratado, detectándose solo un 0,6% de ROP grado 2 entre este grupo (78).

En Croacia, durante los años 1998 a 2002 y 2003 a 2007, se recogieron 308 niños con peso al nacimiento inferior a 1500 gr y edad gestacional al nacimiento igual o inferior a 32 semanas. En global, el 18,4% desarrolló ROP grado 3 (83).

En Reino Unido, durante los años 1987 a 1998, de 484 niños con peso al nacimiento menor de 1500 gr y/o edad gestacional al nacimiento inferior a 32 semanas el 0,5% desarrollaron ROP grado 3 con criterio umbral de tratamiento (90).

En Bélgica, en el período de 1999-2000, entre los niños con edad gestacional al nacimiento inferior a 26 semanas, el 25,5% desarrolló un grado 3 de ROP y un 19,8% fue sometido a laserterapia por alcanzar el criterio umbral (81).

En Estados Unidos, durante los años 2000-2009, en Vermont, se encontró una incidencia de ROP grave (grados 3 a 5 de la clasificación ICROP) entre 38017 niños con peso al nacimiento entre 501 y 1500 gr del 6,8% (93).

En otra serie norteamericana que recoge los niños prematuros entre los años 2003 a 2007 con peso al nacimiento inferior a 1500 gr y 22 a 28 semanas de edad gestacional al nacimiento, el 16% desarrolló ROP grado 3 y el 12% requirió tratamiento (73).

En Arabia Saudí, durante los años 2009 a 2011 en el Hospital Militar King Faisal, de 386 niños examinados por peso de 1500 gr o inferior y edad gestacional igual o inferior a 32 semanas al nacimiento, 6,47% desarrollaron ROP Tipo 1 o peor (88).

Por tanto, en las poblaciones en que se utiliza el criterio preumbral para la indicación de tratamiento, la incidencia de ROP grave oscila del 4 al 15%, aproximadamente, por lo que los resultados de nuestro estudio se encontrarían en cifras similares.

Hay que destacar que en la mayoría de los estudios antes mencionados participaban varias unidades de cuidados intensivos neonatales. Es obvio que los estudios unicéntricos reducen la posibilidad de extrapolar los resultados a otros medios. En nuestra población, solo fueron incluidos aquellos niños nacidos en nuestro centro, aunque muchos de ellos no pertenecían al área sanitaria del centro. Al tratarse de un centro terciario de referencia, es posible que estos pacientes sean casos más complejos, o con mayor morbilidad prenatal. Nuestra intención fue recoger la información más homogénea posible, por lo que los cuidados iniciales administrados al paciente en otros centros podrían haber conllevado diferencias que interfirieran con la morbilidad y desarrollo de ROP significativamente.

Por otro lado, si comparamos las cifras obtenidas en nuestra población con aquellos estudios en que se aplicó un protocolo de restricción de oxigenoterapia (diseñados para conocer la incidencia de ROP grave), podemos intuir que la incidencia de ROP grave es bastante similar a la de estos estudios: en los estudios SUPPORT, BOOST II y COT (y su unión, el NeoProm), se apreció una incidencia de ROP preumbral Tipo 1 del 9 al 16%, aproximadamente en los grupos de baja saturación, por un 10 al 18% aproximadamente en el grupo de alta saturación (140-143). Esto indica concordancia con el 11,6% de ROP grave registrado en nuestra muestra.

Por todo ello, creemos que el porcentaje de niños que finalmente son tratados (ROP grave) está en función de la inmadurez de la población y de la utilización del criterio umbral o preumbral como indicación de tratamiento. El utilizar el criterio preumbral o ROP tipo 1 puede simular una mayor incidencia de ROP respecto de otras poblaciones por utilizar un criterio de gravedad de ROP más precoz y, por tanto, estricto (figura 60).

#### 5.2.5.3. Incidencia de grados y gravedad de ROP por grupos de EG y peso al nacimiento

Analizando la presentación de ROP grave por subgrupos de edad gestacional y peso al nacimiento, encontramos que en nuestra muestra esta se presentó en el 48,3% de los niños con peso al nacimiento menor de 750 gr, y en el 36,1% de los pacientes con edad gestacional al nacimiento inferior a 28 semanas. En el estudio CRYO-ROP se detectó una incidencia de ROP preumbral del 39,4% en los pacientes con peso al nacimiento inferior a 750 gr. Nuestra cifra es ligeramente superior en este grupo, sin embargo el porcentaje de niños que alcanzaron un

estadio preumbral en el grupo de  $\geq 1000$  gr fue inferior (67). No obstante, hay que tener en cuenta que en el estudio CRYO-ROP aún no se había caracterizado la enfermedad preumbral en Tipo 1 y Tipo 2, por lo que esta cifra no es directamente comparable a la de nuestro estudio (tablas 27 y 28).

	<b>&lt; 750 gr</b>	<b>750-999 gr</b>	<b><math>\geq 1000</math> gr</b>	<b>TOTAL</b>
<b>% ROP preumbral en CRYO-ROP</b>	39,4%	21,4%	7,3%	17,8%
<b>% ROP preumbral (ROP Tipo 1) en HULP</b>	48,3%	23,5%	0%	11,6%

Tabla 27. Frecuencia de ROP preumbral en el estudio CRYO-ROP y en el presente trabajo por grupos de peso al nacimiento y en global. HULP: Hospital Universitario La Paz.

	<b>&lt; 28 SEG</b>	<b>28- 30 SEG</b>	<b><math>\geq 31</math> SEG</b>	<b>TOTAL</b>
<b>% ROP preumbral en CRYO-ROP</b>	28,9%	10,1%	2,9%	17,8%
<b>% ROP preumbral (ROP Tipo 1) en HULP</b>	36,1%	3,8%	0%	11,6%

Tabla 28. Frecuencia de ROP preumbral en el estudio CRYO-ROP y en el presente trabajo por grupos de edad gestacional al nacimiento y en global. HULP: Hospital Universitario La Paz.

Por otro lado, si realizamos una comparación de la frecuencia de ROP grado 3 con la enfermedad umbral detectada en el estudio CRYO-ROP por subgrupos de peso al nacimiento, apreciamos que la incidencia es menor en nuestra muestra.

Recordemos que no todos los pacientes que desarrollan ROP grado 3 alcanzan el estadio umbral, de forma que esta comparativa estaría sobreestimando el porcentaje de pacientes con posible desarrollo de ROP umbral en nuestro estudio. En relación a la incidencia de ROP umbral frente al grado 3 en nuestra muestra por edades gestacionales al nacimiento, también encontramos una incidencia ligeramente inferior en nuestros pacientes respecto del estudio CRYO-ROP (tablas 29 y 30).

	< 750 gr	750-999 gr	≥ 1000 gr	TOTAL
<b>% ROP umbral en CRYO-ROP</b>	15,5%	6,8%	2%	6%
<b>% ROP grado 3 en HULP</b>	3,4%	4%	0%	1,3%

Tabla 29. Frecuencia de ROP umbral en el estudio CRYO-ROP y en el presente trabajo por grupos de peso al nacimiento y en global. HULP: Hospital Universitario La Paz.

	<b>&lt;28 SEG</b>	<b>28- 30 SEG</b>	<b>≥ 31 SEG</b>	<b>TOTAL</b>
<b>% ROP umbral en CRYO-ROP</b>	10,7%	2,7%	1,1%	6%
<b>% ROP grado 3 en HULP</b>	4,2%	5,7%	0%	1,3%

Tabla 30. Frecuencia de ROP umbral en el estudio CRYO-ROP y en el presente trabajo por grupos de edad gestacional al nacimiento y en global. HULP: Hospital La Paz.

Por otro lado, la ROP grado 3 se presentó solo en el 4,2% de los pacientes con edad gestacional al nacimiento inferior a 28 semanas, y en el 5,7% de los nacidos con 28 a 30 SEG. La incidencia de ROP grado 3 es por tanto superior en nuestra población entre este segundo grupo de edad gestacional al nacimiento.

En otros estudios se ha detectado una incidencia de ROP grave (el criterio umbral es el empleado más frecuentemente) en menores de 28 semanas de edad gestacional al nacimiento de entre el 9 y 12%, por lo que creemos la incidencia de ROP grave en nuestra muestra habría sido menor de considerar el criterio umbral (tabla 31).

<b>Autor</b>	<b>Período</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Definición ROP grave</b>	<b>Incidencia global ROP grave</b>	<b>%ROP grave en &lt;28 SEG</b>
<b>Darlow et al. (78)</b>	1998-1999	2105	≥ Grado 3	9,4%	9,4%
<b>Stoll et al. (73)</b>	2003-2007	6866	≥ Grado 3 ROP tratada	16% 12%	12%
<b>Amer et al. (88)</b>	2009-2011	386	ROP tratada	6,4%	9%
<b>HULP</b>	2010-2012	225	ROP grado 3	11,6% (preumbral Tipo 1)	4,2%

Tabla 31. Comparación de la incidencia de ROP grave en global y en los subgrupos con edad gestacional inferior a 28 semanas al nacimiento en varios estudios y en nuestra muestra. HULP: Hospital Universitario La Paz.

### 5.3. Estudio del grupo con ROP grave

#### 5.3.1. Población

De los 225 pacientes incluidos en el análisis, 26 pacientes presentaron ROP Tipo 1 con necesidad de tratamiento. Esto supone el tratamiento de 52 ojos, puesto que en nuestra muestra no detectamos ningún caso de asimetría significativa en el desarrollo de ROP grave.



Este dato es ligeramente diferente a otros estudios, pero dado el reducido número de pacientes (N=26), es comprensible que no se haya detectado ningún caso significativamente asimétrico por el tamaño muestral.

### 5.3.2. Características demográficas y clínicas

Como se recoge en el apartado de resultados, el peso y la edad gestacional al nacimiento de los pacientes tratados fueron significativamente diferentes ( $p<0,05$ ) a los de los pacientes pertenecientes a los restantes grupos de gravedad. Además, los factores perinatales indicadores de morbilidad asociada, también mostraron una correlación estadísticamente significativa con la gravedad de la ROP.

En cuanto la media de peso y edad gestacional al nacimiento del grupo de ROP grave en relación con otros estudios en que se aplicaban criterios de cribado e indicación de tratamiento semejantes, no apreciamos diferencias relevantes.

En el caso de la edad gestacional al nacimiento, parece que en nuestra muestra la ROP preumbral Tipo 1 se desarrolló ligeramente antes que en los demás grupos (34,5 semanas de EG de media por 35,2 en el estudio ETROP) (tabla 32).

## Discusión

<b>Autor, estudio. País</b>	<b>Criterios despistaje ROP</b>	<b>Definición ROP tratada</b>	<b>Nº pacientes tratados</b>	<b>PN medio <math>\pm</math> DE (rango) pacientes tratados</b>	<b>EGN media <math>\pm</math> DE (rango) en pacientes tratados</b>	<b>EG media <math>\pm</math> DE (rango) al tratamiento</b>
<b>Palmer et al, CRYO-ROP (67). EEUU</b>	<1251 gr	Umbral	291	800 $\pm$ 165 gr	26,3 $\pm$ 1,8	36.9 (33.6-42) semanas
<b>Good et al., ETROP (92). EEUU</b>	<1251 gr	ROP preumbral Tipo1	401	703 $\pm$ 148 gr	25,3 $\pm$ 1,4	35.2 $\pm$ 2.3 (30,6-42,1) semanas
<b>Gunn et al. (77). Australia</b>	<26 SEG	ROP preumbral Tipo 1	56	720,8 gr	24,5 semanas	
<b>Amer et al. (88). Arabia Saudí</b>	<1500 gr o <32SEG	ROP preumbral Tipo 1	25	828,8 $\pm$ 192 (600-1350) gr	27,1 $\pm$ 1,8 (23-31) semanas	36,5 $\pm$ 2,1 (33-41) semanas
<b>Austeng et al. (89). Suecia</b>	<27 SEG	ROP preumbral Tipo 1	99	776,9 (348-1315) gr	25,4 (22,1-26,9) semanas	
<b>HULP. España</b>	<1251gr o <32 SEg	ROP Preumbral Tipo 1	26	734,4 $\pm$ 121 (448-984) gr	25,5 $\pm$ 1,2 (23,7-27,7) semanas	34,53 $\pm$ 2,1 (32-39) semanas

Tabla 32. Comparación de las principales características demográficas (edad gestacional y peso al nacimiento, y edad gestacional en el momento del tratamiento de la ROP grave) de los pacientes de distintos estudios internacionales y la muestra estudiada. HULP: Hospital Universitario La Paz; PN: peso al nacimiento; EGN: edad gestacional al nacimiento; DE: desviación estándar.

### 5.3.3. Correlación de los factores perinatales con el desarrollo de ROP grave

En el grupo de ROP grave se detectó una asociación estadísticamente significativa con el peso y la edad gestacional al nacimiento ( $p=0,000$ ), el test de Apgar al minuto 1 y 5 ( $p=0,000$ ), la infección perinatal documentada microbiológicamente ( $p=0,000$ ), la hemorragia intraventricular grado III-IV ( $p=0,000$ ), el DAP con cierre quirúrgico ( $p=0,000$ ), la ECN ( $p=0,000$ ), el número de transfusiones ( $p=0,000$ ) y la duración de la asistencia ventilatoria ( $p=0,000$ ).

De forma ajustada, se encontró que la enterocolitis ( $p=0,034$ ) y la hemorragia intraventricular grado III-IV ( $p=0,011$ ), junto con la edad gestacional ( $p=0,003$ ) y el peso al nacimiento ( $p=0,046$ ), eran factores independientes asociados al desarrollo de ROP grave. A su vez, el OR de la enterocolitis fue de 5,98 (IC 95%: 1,14-21,2) y el de la HIV grado III-IV de 11,8 (IC 95%: 1,75-79,4).

Así, nuestro estudio ha mostrado, al igual que otros (93), una correlación entre la ROP y la ROP grave con la presencia de una mayor morbilidad en el pretérmino (79). Esto refrenda la necesidad de seguir considerando la inestabilidad clínica postnatal como factor de riesgo asociado al desarrollo de ROP más allá de los criterios de peso y edad gestacional establecidos al nacimiento.

### 5.3.4. Distribución de la ROP grave por zonas

En 17 (65,3%) casos la ROP Tipo 1 se presentó en la zona II anterior, mientras que en 7 (26,9%) casos apareció en la zona II posterior y en 2 casos (7,69%) en la zona I. Muchos autores defienden que puede considerarse que la ROP de las zonas I y II posterior tiene un comportamiento y consecuencias semejantes. Si agrupamos los

resultados de ambas en nuestra muestra, obtendríamos un 34,59% de enfermedad posterior, lo que significa un porcentaje considerable de ROP con potencial para afectar las estructuras visuales importantes y producir una afectación visual significativa. En el estudio CRYO-ROP se describió la ocurrencia de enfermedad en zona I en el 2 % de los casos, por un 9 % en el ET-ROP. Creemos que la incidencia de ROP grave en zonas posteriores en nuestra muestra, por tanto, es significativa.

#### 5.3.5. Número de tratamientos (sesiones)

En nuestra muestra, se obtuvo la regresión de la ROP grave con una sola sesión de tratamiento en el 92,3% de los pacientes. En el 7,6% restante, se aplicó un segundo tratamiento bilateralmente. Esto promedia 1,07 sesiones de tratamiento por cada ojo. El no precisar más que una sesión de tratamiento es un hecho importante para los pretérminos, ya que cada tratamiento exige una anestesia general y provoca cambios significativos en su estado de salud (bradicardia, apnea, mayor necesidad de ventilación asistida, depresión de la frecuencia respiratoria, etc.).

#### 5.3.6. Resultados anatómicos favorables y desfavorables en el grupo tratado

Al final del tratamiento, se obtuvo un resultado anatómico favorable en 51 de 52 ojos (98%). Esta cifra parece superior a las de los estudios clásicos como el ETROP, donde la tasa de resultados anatómicos desfavorables alcanzaba el 9,1% (68). Además, se debe remarcar que ninguno de los pacientes tratados requirió vitrectomía. Por tanto, el momento y el tratamiento realizados arrojan una alta efectividad de la intervención.

Estas cifras de éxito anatómico, como apuntábamos, son significativamente superiores a las obtenidas por los estudios ETROP y CRYO-ROP. Además, están en concordancia con otras publicadas en nuestro país (291). Hay que destacar que en nuestro caso se catalogó como resultado anatómico desfavorable una evolución macular no considerada por el ETROP como resultado anatómico desfavorable, puesto que la atrofia macular no se incluye en la clasificación de secuelas maculares.

#### 5.4. Validación del algoritmo WINROP

Como se ha comentado, los criterios actuales de cribado de ROP se basan en dos variables, como son la edad gestacional y el peso al nacimiento. Pero el curso postnatal parece jugar un papel decisivo en el desarrollo final de ROP. La consideración de la variación ponderal postnatal puede servir como método de refinamiento de los protocolos actuales de cribado, pero aún se desconoce la validez de estos algoritmos, desarrollados en poblaciones y unidades neonatales concretas, en distintos medios y en países con distintos niveles de desarrollo.

La profundización en el conocimiento fisiopatológico del desarrollo de ROP ha permitido un cambio en los paradigmas recientes de tratamiento con el uso de los agentes anti-VEGF, y probablemente conlleve también cambios futuros en los métodos de cribado de esta enfermedad.

Los actuales sistemas predictivos se basan fundamentalmente en la subrogación de la ganancia ponderal y la influencia de la comorbilidad sistémica en los niveles

séricos de IGF-1, que como se ha expuesto anteriormente se cree que es uno de los factores implicados en los procesos de vascularización retiniana fisiológica y angiogénesis patológica de la ROP.

Así, es probable que en el futuro tanto las estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento de la ROP se fundamenten en factores perinatales y moleculares que permitan predecir, detectar y/o modular precozmente la neovascularización patológica.

#### 5.4.1. Problema del tamaño muestral

Los dos factores limitantes a la hora de validar un algoritmo diagnóstico son el tamaño muestral y la variabilidad poblacional. En el primer caso, hay que recordar que pese a estudiar muestras con centenares de pacientes pretérminos, solo un 10% aproximadamente son finalmente sometidos a tratamiento, lo que notablemente dificulta que estos algoritmos posean altas especificidades.

Por otra parte, hay que tener presente que en 7 de los casos de nuestra muestra que desarrollaron ROP grave (26,9%) no se pudo aplicar el algoritmo, por no presentar dichos pacientes una ganancia ponderal fisiológica (la causa más frecuente fue la presencia de hidrocefalia con requerimiento de punciones evacuadoras o cirugía). Creemos que los pacientes más pequeños e inmaduros, aquellos en que más a menudo ocurre la ROP grave, son también los que presentan mayor morbilidad sistémica y probablemente con más frecuencia una alteración no fisiológica de la ganancia ponderal. Por ello, el algoritmo probablemente no pueda

ser aplicado a un porcentaje importante de pacientes con elevado riesgo de desarrollar ROP grave, limitando esta circunstancia su utilidad.

#### 5.4.2. Número y porcentaje de alarmas de alto riesgo con el método A y B, y momento de su generación

Con la aplicación del análisis WINROP en nuestra muestra, detectamos que el sistema consideró como pacientes de alto riesgo a todos aquellos niños del grupo ROP grave que fueron analizados. Esta premisa, el obtener una sensibilidad del 100% es obviamente imprescindible en una enfermedad como la ROP, con tratamientos interdictivos actuales altamente efectivos y dadas las graves consecuencias visuales de una enfermedad avanzada no detectada.

Con el análisis WINROP, hipotéticamente se podrían haber omitido por ser pacientes considerados con bajo riesgo de ROP grave por el sistema el 43,86% y el 56,13% de las revisiones oftalmológicas con los métodos A y B, respectivamente. Esto hubiera supuesto, en nuestra muestra, una reducción de la necesidad de exploración en 93 y 119 pacientes, respectivamente, con los métodos A y B. Esto supone una importante reducción de tiempo y recursos. Además, hay que recordar que las exploraciones oftalmológicas resultan estresantes y dolorosas para el prematuro, registrándose cambios en la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y saturación (203-205), como ya se ha comentado anteriormente.

Respecto del momento de generación de la alarma de alto riesgo por el sistema, en todos los casos graves de nuestra muestra esta fue generada con al menos una semana de antelación. Este hecho es relevante dado que la identificación del

paciente con potencial gravedad ha de realizarse idealmente de forma anticipada para evitar un estadio demasiado avanzado que reduzca las posibilidades de éxito del tratamiento.

#### 5.4.3. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para los métodos A y B

La sensibilidad del algoritmo con ambos métodos fue del 100%. La especificidad con el método A fue del 48,18% y con el método B, del 61,65%. El valor predictivo positivo fue del 15,96% y 20,43%, respectivamente, para el método A y B. Y el valor predictivo negativo fue del 100% para ambos métodos.

En nuestro estudio decidimos realizar este doble análisis con el algoritmo WINROP, dado que durante los primeros días de vida se produce una pérdida ponderal fisiológica, pero se postula que la variación ponderal crítica para la predicción de riesgo de ROP abarca las primeras 4 semanas de vida (295). Con el método de análisis B, que suprime el peso de la primera semana de edad gestacional, se obtuvo una mejora del valor predictivo negativo sin reducción de la sensibilidad. Creemos que este factor debe estudiarse como posible medida para mejorar la especificidad y el valor predictivo positivo del sistema sin perjuicio de la sensibilidad.

#### 5.4.4. Resultados de la aplicación de la herramienta WINROP a nuestra cohorte en relación con otras poblaciones

El sistema WINROP ha sido aplicado retrospectivamente, además de las cohortes suecas donde se desarrolló, a poblaciones diversas como EEUU, México, Corea o



Brasil (300, 302, 304, 305). El sistema demostró una sensibilidad del 100% en una cohorte sueca de 353 niños, reduciendo teóricamente los exámenes oftalmológicos en un 76% (177); en otra cohorte de 318 niños en Boston, la sensibilidad se mantuvo y se estimó una reducción del número de revisiones del 75% con la aplicación del algoritmo (300); más recientemente, en una cohorte multicéntrica de Estados Unidos y Canadá con 1706 pacientes, se obtuvo una sensibilidad del 98,6% (301). En los países en desarrollo, se ha apreciado hasta la fecha una menor sensibilidad: 91% en una cohorte de Brasil de 366 niños, 55% en otra con 352 pacientes en México, 64% en otra con 148 pretérminos en Taiwan, o 87% en otra con 590 niños en China (300, 302, 306, 309).

La validez arrojada en los resultados de la aplicación del algoritmo WINROP en nuestra muestra puede significar que la población estudiada no presenta diferencias demográficas y perinatales significativamente distintas a las de la población Sueca donde fue desarrollado el sistema (297, 303), pero es deseable que se realicen ajustes para cada medio en base a las características específicas de sus cohortes.

## Discusión

	Nº de pacientes (centros )	Periodo	Cohorte	ROP grave	% ROP grave	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
<b>Hellstrom et al., 2009 (177)</b>	353 (1)	2004- 2007	<32 SEG	Grado 3	10%	100	84	41	100
<b>Flückinger et al., 2011 (298)</b>	376 (1)	2003- 2008	<32 SEG <1500 gr	Grado 3 o umbral	3%	90	63	6	99
<b>Zepeda-Romero et al., 2012 (300)</b>	192 (1)	2005- 2010	<32 SEG	Tipo 1	51%	85	27	54	53
<b>Lofqvist et al., 2006 (171)</b>	79 (2)	1999- 2002	<32 SEG	Grado 3 o ROP tratada	16%	100	84	34	100
<b>Lofqvist et al., 2009 (172)</b>	50 (1)	2005- 2007	<31 SEG	Tipo1	18%	100	54	41	100
<b>Hard et al., 2010 (302)</b>	366 (1)	2002- 2008	<32 SEG	Grado 3	6%	91	55	11	99
<b>Wu et al., 2010 (303)</b>	318 (1)	2005- 2008	<32 SEG	Preumbral o umbral y grado 3	9%	100	82	35	100
<b>Wu et al., 2012 (304)</b>	1706 (10)	2006- 2009	<32 SEG	Tipo 1	9%	99	39	13	100
<b>Choi et al., 2013 (305)</b>	314 (1)	2006- 2010	<32 SEG	Tipo 1	12,7%	90	52	21	97
<b>Sun et al., 2013 (306)</b>	590 (1)		<32 SEG	Tipo 1	11%	89	89	46	99
<b>Piyaseva et al., 2014 (307)</b>	410 (1)	1999- 2009	< 32SEG	Tipo 1	4%	73	61	21	94
<b>Eriksson et al., 2014 (308)</b>	104 (29)	2009- 2011	<32 SEG	Tipo 1	5%	100	59	11	100
<b>Ko et al., 2015 (309)</b>	148 (1)	2008- 2010	< 32 SEG	Tipo 1	11,5%	64	55	15	92
<b>HULP, 2015</b>	212 (1)	2010- 2012	<32 SEG	Tipo 1	11,6%	100	48	16	100

Tabla 33. Comparación de las distintas validaciones del algoritmo WINROP en diversas poblaciones. Se recogen los criterios de cribado de ROP empleados, la definición de ROP grave y su frecuencia, y los valores de sensibilidad, especificidad,

valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. N°: número; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

El punto crítico de este análisis probablemente resida en el número de pacientes que alcanzaron ROP moderada (grupo R2) y fueron considerados como bajo riesgo por el algoritmo: 8,3% y 25% de los casos de ROP moderada con el método A y B, respectivamente. Creemos que el hecho de alcanzar un grado moderado de ROP exige un seguimiento cercano, puesto que la progresión a un estadio superior puede tener consecuencias visuales devastadoras. No obstante, recordemos que el criterio de ROP grave utilizado en el desarrollo del algoritmo fue el criterio ROP grado 3, probablemente más cercano a un criterio umbral, por lo que sería razonable que el sistema no tuviera tan buena sensibilidad en la detección de los casos que consideramos de ROP moderada respecto al criterio preumbral Tipo 1 como indicación de tratamiento.

Por ello, en el momento actual, los algoritmos como el WINROP se deberían considerar herramientas adjuntas que no pueden reemplazar el modelo tradicional de cribado de la ROP, pero que podrían ayudar a reducir el número de revisiones oftalmológicas a niños de bajo riesgo, más que predictores de ROP grave.



## **6. CONCLUSIONES**



## Conclusiones

1. La incidencia de cualquier grado de ROP en el Hospital La Paz durante el periodo 1 de Mayo de 2010 a 30 de Abril de 2012 fue del 29,5%.
2. La incidencia de ROP grave, de acuerdo con el criterio preumbral Tipo 1, fue del 11,6%, concordante con la de otros estudios internacionales en que se utilizaban similares parámetros de cribado e indicación de tratamiento.
3. Ningún paciente de nuestra muestra con peso al nacimiento superior a 1000 gr o edad gestacional al nacimiento superior a 30 semanas desarrolló ROP o inmadurez retiniana.
4. Casi la mitad (48%) de los niños nacidos con peso inferior a 750 gr desarrolló ROP grave en nuestra muestra.
5. Todos los niños con ROP grave de nuestro estudio cumplían más de uno de los criterios de cribado actuales de ROP del centro.
6. El número medio de exploraciones oftalmológicas en los pacientes que cumplían los criterios de cribado fue de 2,2; la diferencia entre el número de exploraciones oftalmológicas de los pacientes con ROP grave y aquellos sin ROP grave fue estadísticamente significativa.
7. El desarrollo de ROP se correlaciona de forma estadísticamente significativa con un menor peso y edad gestacional al nacimiento, una menor puntuación en el test de Apgar al minuto 1 y 5, una mayor frecuencia en la presencia de daño neurológico detectado por ecografía, de *ductus arteriosus* persistente, de infección perinatal, de enterocolitis necrotizante, un mayor número de transfusiones, y una duración mayor de la asistencia ventilatoria, pero no con la

maduración antenatal con esteroides, el bajo peso para la edad gestacional al nacimiento o la multiplicidad de la gestación.

8. La diferencia en el peso y edad gestacional al nacimiento, el test de Apgar al minuto 1 y 5, el número de transfusiones, la presencia de daño neurológico, el *ductus arteriosus* persistente, la enterocolitis necrotizante, el número de transfusiones y la duración de ventilación asistida de los niños con ROP grave es estadísticamente significativa respecto a los de los pacientes sin retinopatía grave.

9. El peso al nacimiento, la edad gestacional al nacimiento, la hemorragia intraventricular grado III ó IV, y la enterocolitis fueron factores de riesgo de ROP grave independientes en nuestra muestra.

10. El tratamiento de la ROP grave en nuestra muestra consistió en una sola sesión de fotocoagulación láser en el 92,3% de los pacientes, y dos sesiones en el 7,6% de los casos. Con el tratamiento, se obtuvo un resultado anatómico favorable en el 98% de los ojos.

11. El sistema WINROP presentó una sensibilidad del 100% aplicado a nuestra muestra, pudiendo reducir (teóricamente) su uso aproximadamente el 50% del número de pacientes que hubieran sido sometidos a cribado.



## **6. BIBLIOGRAFÍA**



1. Peralta Calvo J, Abelairas Gómez J, Fernández Guardiola J, Sánchez Jacob E. Retinopatía del prematuro. In: SL TE, editor. Actualización en cirugía oftálmica pediátrica. Madrid; 2000. p. 155-190.
2. Flynn J. Retinopathy of prematurity. In: Book M-Y, editor. Treatment of retinopathy of prematurity. Chicago; 1990. p. 81-117.
3. Schepens CL. A new ophthalmoscope demonstration. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1947;51:298–301.
4. Terry TL. Extreme prematurity and fibroplastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each cristalline lens. Preliminary report. Am J Ophthalmol 1942;25:203-204.
5. Terry TL. Fibroplastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in infants born prematurely. Studies in development and regression of hyaloid artery and tunica vasculosa lentis. Am J Ophthalmol 1942;25:1409-1423.
6. Terry TL. Ocular maldevelopment in extremely premature infants: Retrolental fibroplasia. General considerations. JAMA 1945;128:582-585.
7. Owens WC, Owens EU. Retrolental fibroplasia in premature infants. Am J Ophthalmol 1949; 32: 1-21.
8. Ashton N, Ward B, Serpell G. Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental

- fibroplasias. Br J Ophthalmol 1954; 38: 397-432.
9. Patz A, Eastham A, Higginbotham D et al. Oxygen studies on retrolental fibroplasias: II, the production of the microscopic changes of retrolental fibroplasias in experimental animals. Am J Ophthalmol 1953; 36: 1511-1522.
  10. Kinsey VE, Hemphill FM. Etiology of retrolental fibroplasia and preliminary report of the Cooperative Study of Retrolental Fibroplasia. Trans Am Acad Ophthalmol 1955;59:15-24.
  11. Kinsey VE. Cooperative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen. Arch Ophthalmol 1956;56:481-543.
  12. Bolton DPG, Cross KW. Further observations on cost of preventing retrolental fibroplasias. Lancet 1974;1:445-465.
  13. LIGHT-ROP cooperative group. The design of the multicenter study on light reduction in retinopathy of prematurity (LIGHT-ROP). J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1999; 36: 257-263.
  14. Reynolds JD, Hardy RJ et al. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. N Engl J Med 1998; 338: 1572-1576.
  15. Hay WW, Bell EF. Oxygen therapy, oxygen toxicity and the STOP-ROP trial. Pediatrics 2000;105:424-425.

16. Raju TNK, Langerberg P, Bhutani V et al. Vitamine E prophylaxis to reduce retinopathy of prematurity: a reappraisal of published trials. J Pediatr 1997; 131: 844-850.
17. Gellen B, McIntosh N, McColm JR et al. Is the partial pressure of carbon dioxide in the blood related to the development of retinopathy of prematurity? Br J Ophthalmol 2001; 85:1044-1045.
18. Brooks SE, Marcus DM. The effect of blood transfusion protocol in retinopathy of prematurity: a prospective, randomized study. Pediatrics 1999; 104: 514-518.
19. Pennefather PM, Tin W, Clarke MP, et al. retinopathy of prematurity in a controlled trial of prophylactic surfactant treatment. Br J Ophthalmol 1996; 80:420-424.
20. Hittner HM, Godio LB, Rudolph AJ et al. Retrolental fibroplasia: efficacy of vitamin E in a double-blind clinical study of preterm infants. N Engl J Med 1981;305:1365-71.
21. Noyola DE, Bohra L, Paysse EA et al. Association of candidemia and retinopathy of prematurity in very low birthweight infants. Ophthalmology 2002;109(1):80-4.
22. The International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of Retinopathy of Prematurity. Arch Ophthalmol 1984;102:1130-1134.

23. The International Committee for the Classification of the late stages of Retinopathy of Prematurity:II. The classification of retinal detachment. Arch Ophthalmol 1987;105:906-912.
24. An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revised. Arch Ophthalmol 2005;123:991-999.
25. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: preliminary results. Arch Ophthalmol 1988;106:471-479.
26. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. Arch Ophthalmol 2003;121:1684-94.
27. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. N Engl J Med 2011;364:603-15.
28. Binenbaum G. Algorithms for the prediction of retinopathy of prematurity based on postnatal weight gain. Clin Perinatol 2013;40:261-70.
29. Michaelson IC. The mode of development of the vascular system of the retina, with some observations on its significance for certain retinal diseases. Trans. Ophthalmol. Soc. U. K. 1948;68:137–180.

30. Hartnett ME, Penn JS. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2012;367:2515-26
31. Roth AM. Retinal vascular development in premature infants. *Am J Ophthalmol* 1977;84:636–640.
32. Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularization of the human fetal retina: Roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1217–1228.
33. Chan-Ling T, McLeod DS, Huges S et al. Astrocyte-endothelial cell relationships during human retinal vascular development. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2020–2032.
34. Patz A. Clinical and experimental studies on retinal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1982;94:715–743.
35. Chan-Ling T, Gock B, Stone J. The effect of oxygen on vasoformative cell division: evidence that “physiological hypoxia” is the stimulus for normal retinal vasculogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:1201–14.
36. McLeod DS, Hasegawa T, Prow T et al. The initial fetal human retinal vasculature develops by vasculogenesis. *Dev Dyn* 2006;235:3336–47.
37. Stone J, et al. Development of retinal vasculature is mediated by hypoxia-induced vascular endothelial growth factor (VEGF) expression by neuroglia. *J Neurosci* 1995;15:4738–4747.

38. Pierce EA, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch. Ophthalmol* 1996;114:1219–1228.
39. Rivera JC, Sapieha P, Joyal JS et al. Understanding retinopathy of prematurity: update on pathogenesis. *Neonatology* 2011;100:343–53.
40. Langford K, Nicolaides K, Miell JP. Maternal and fetal insulinlike growth factors and their binding proteins in the second and third trimesters of human pregnancy. *Human Reproduction* 1998;13:1389–1393.
41. Smith LE, Wesolowski E, McLellan A et al. Oxygen-induced retinopathy in the mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 101–11.
42. Smith LE. Through the eyes of a child: Understanding retinopathy through ROP the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:5177–5182.
43. Connolly DT, Heuvelman DM, Nelson R et al. Tumor vascular permeability factor stimulates endothelial cell growth and angiogenesis. *J. Clin. Invest* 1989;84:1470–1478.
44. Ferrara N, Chen H, Davis-Smyth T et al. Vascular endothelial growth factor is essential for corpus luteum angiogenesis. *Nature Medicine* 1998;4:336–340.
45. Oltmanns, KM, Gehring H, Rudolf S et al. Acute hypoxia decreases plasma VEGF concentration in healthy humans. *AJP: Endocrinology*



- and Metabolism 2006;290:E434–9.
46. Senger, DR, Galli SJ, Dvorak AM et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983;21:983–5.
47. Amo Y, Masuzawa M, Hamada Y, Katsuoka K. Serum concentrations of vascular endothelial growth factor-D in angiosarcoma patients. *British Journal of Dermatology* 2004;150:160–1.
48. Pàez-Ribes M, Allen E, Hudock J et al. Antiangiogenic Therapy Elicits Malignant Progression of Tumors to Increased Local Invasion and Distant Metastasis. *Cancer Cell* 2009;15:220-231.
49. Darland DC, Cain JT, Berosik MA, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) isoform regulation of early forebrain development. *Dev Biol* 2011;358:9-22.
50. Bai Y, Ma JX, Guo J et al. Müller cell-derived VEGF is a significant contributor to retinal neovascularization. *J Pathol* 2009;219:446-54.
51. Muller YA1, Christinger HW, Keyt BA, de Vos AM. The crystal structure of vascular endothelial growth factor (VEGF) refined to 1.93 Å resolution: multiple copy flexibility and receptor binding. *Structure* 1997;5:1325-38.
52. Holmes DI, Zachary I. The vascular endothelial growth factor (VEGF) family: angiogenic factors in health and disease. *Genome Biol*

2005;6:209.

53. Darland DC, Cain JT, Berosik MA, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) isoform regulation of early forebrain development. *Dev Biol* 2011;358:9-22.
54. Hoeben A, Landuyt B, Highley MS H et al. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacol Rev* 2004;56:549-80.
55. Popel AS, Mac Gabhann F. Extracellular regulation of VEGF: isoforms, proteolysis, and vascular patterning. *Cytokine Growth Factor Rev* 2014;25:1-19.
56. Zhang X, Simons M. Receptor tyrosine kinases endocytosis in endothelium: biology and signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:1831-7.
57. Bai Y, Ma JX, Guo J et al. Müller cell-derived VEGF is a significant contributor to retinal neovascularization. *J Pathol* 2009;219:446-54.
58. Kitamoto Y, Tokunaga H, Tomita K. Vascular endothelial growth factor is an essential molecule for mouse kidney development: glomerulogenesis and nephrogenesis. *J Clin Invest* 1997;99:2351-7.
59. Shibuya M, Claesson-Welsh L. Signal transduction by VEGF receptors in regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Exp Cell Res* 2006;312:549-60.

60. Robinson CJ, Stringer SE. The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. *J Cell Sci* 2001;114:853-65.
61. Byfield G, Budd S, Hartnett ME. The role of supplemental oxygen and JAK/STAT signaling in intravitreal neovascularization in a ROP rat model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:3360–5.
62. McColm JR, Geisen P, Hartnett ME. VEGF isoforms and their expression after a single episode of hypoxia or repeated fluctuations between hyperoxia and hypoxia: relevance to clinical ROP. *Mol Vis* 2004;10:512–20.
63. Budd S, Byfield G, Martiniuk D et al. Reduction in endothelial tip cell filopodia corresponds to reduced intravitreal but not intraretinal vascularization in a model of ROP. *Exp Eye Res* 2009;89:718–27.
64. Hartnett ME, Martiniuk D, Byfield G et al. Neutralizing VEGF decreases tortuosity and alters endothelial cell division orientation in arterioles and veins in a rat model of ROP: relevance to plus disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:3107-14.
65. Zeng G, Taylor SM, McColm JR et al. Orientation of endothelial cell division is regulated by VEGF signaling during blood vessel formation. *Blood* 2007;109:1345-52.
66. McCloskey M, Wang H, Jiang Y et al. Anti-VEGF antibody leads to later atypical intravitreal neovascularization and activation of angiogenic pathways in a rat model of retinopathy of prematurity. *Invest*

- Ophthalmol Vis Sci 2013;54:2020-6.
67. Hellstrom A, Carlsson B, Niklasson A et al. IGF-I is critical for normal vascularization of the human retina. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3413–3416.
68. Hellstrom A, Carlsson B, Niklasson A et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: Direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:5804–5808.
69. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ et al, for the Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991;98:1628-1640.
70. Early Treatment of Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics* 2005;116:15–23.
71. Watzke RC, Robertson JE, Palmer EA et al. Photographic grading in the Retinopathy of Prematurity Cryotherapy Trial. *Arch Ophthalmol* 1990;108, 950-55.
72. Gilbert C, Rahi J, Eckstein M et al. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *Lancet* 1997;350:12–14.

73. Khon Fry An update on progress and the changing epidemiology of causes of childhood blindness worldwide. JAAPOS 2012;16:501-7.
74. Reynolds JD, Hardy RJ, Palmer EA. Incidence and severity of retinopathy of prematurity. J AAPOS 1999;3:321-322.
75. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics 2010;126:443-56.
76. Zin A, Gole GA. Retinopathy of prematurity-incidence today. Clin Perinatol 2013;40:185-200.
77. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. Early Hum Dev 2008;84:77-82.
78. Kong L, Fry M, Al-Samarraie M et al. An update on progress and the changing epidemiology of causes of childhood blindness worldwide. J AAPOS 2012;16:501-7.
79. Gunn DJ, Cartwright DW, Gole GA. Incidence of retinopathy of prematurity in extremely premature infants over an 18-year period. Clin Experiment Ophthalmol 2012;40:93-9.
80. Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ et al. Australian and New Zealand Neonatal Network. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian

- and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics* 2005;115:990-6.
81. Ahmed MA, Duncan M, Kent A; NICUS Group. Incidence of retinopathy of prematurity requiring treatment in infants born greater than 30 weeks' gestation and with a birthweight greater than 1250 g from 1998 to 2002: a regional study. *J Paediatr Child Health* 2006;42:337-40.
82. Weber C, Weninger M, Klebermass K et al. Mortality and morbidity in extremely preterm infants (22 to 26 weeks of gestation): Austria 1999-2001. *Wien Klin Wochenschr* 2005;117:740-6.
83. Allegaert K, de Coen K, Devlieger H; EpiBel Study Group. Threshold retinopathy at threshold of viability: the EpiBel study. *Br J Ophthalmol* 2004;88:239-42.
84. Shah PS, Sankaran K, Aziz K et al; Canadian Neonatal Network. Outcomes of preterm infants <29 weeks gestation over 10-year period in Canada: a cause for concern? *J Perinatol* 2012;32:132-8.
85. Prpić I, Mahulja-Stamenković V, Kovacević D, Skarpa-Prpić I. Prevalence of severe retinopathy of prematurity in a geographically defined population in Croatia. *Coll Antropol* 2011;35:69-72.
86. Schwarz EC, Grauel EL, Wauer RR. No increase of incidence of retinopathy of prematurity and improvement of its outcome in a university perinatal centre level III - a prospective observational study from 1978 to 2007. *Klin Monbl Augenheilkd* 2011;228:208-19.

87. Wani VB, Kumar N, Sabti K et al. Results of screening for retinopathy of prematurity in a large nursery in Kuwait: Incidence and risk factors. *Indian J Ophthalmol* 2010;58:204-8.
88. Markestad T, Kaarensen PI, Rønnestad A et al; Norwegian Extreme Prematurity Study Group. Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants. *Pediatrics* 2005;115:1289-98.
89. Binkhathlan AA, Almahmoud LA, Saleh MJ, Srungeri S. Retinopathy of prematurity in Saudi Arabia: incidence, risk factors, and the applicability of current screening criteria. *Br J Ophthalmol* 2008;92:167-9.
90. Amer M, Jafri WH, Nizami AM, Shomrani AI et al. Retinopathy of prematurity: are we missing any infant with retinopathy of prematurity? *Br J Ophthalmol* 2012;96:1052-5.
91. Austeng D, Källén KB, Ewald UW et al. Incidence of retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks' gestation in Sweden. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1315-9.
92. Brennan R, Gnanaraj L, Cottrell DG. Retinopathy of prematurity in practice. I: screening for threshold disease. *Eye (Lond)* 2003;17:183-8.
93. Shah VA, Yeo CL, Ling YL, Ho LY. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2005;34:169-78.
94. Good WV, Hardy RJ, Dobson V et al.; Early Treatment for Retinopathy

- of Prematurity Cooperative Group. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics* 2005;116:15-23.
95. Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ et al. Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. *Pediatrics* 2012;129:1019-26.
96. Zin AA, Moreira ME, Bunce C et al. Retinopathy of prematurity in 7 neonatal units in Rio de Janeiro: screening criteria and workload implications. *Pediatrics* 2010;126:e410-7.
97. Charan R, Dogra MR, Gupta A, Narang A. The incidence of retinopathy of prematurity in a neonatal care unit. *Indian J Ophthalmol* 1995;43:123-6.
98. Gopal L, Sharma T, Ramachandran S et al. Retinopathy of prematurity: a study. *Indian J Ophthalmol* 1995;43:59-61.
99. Jalali S, Matalia J, Hussain A, Anand R. Modification of screening criteria for retinopathy of prematurity in India and other middle-income countries. *Am J Ophthalmol* 2006;141:966-8.
100. Hungi B, Vinekar A, Datti N et al. Retinopathy of Prematurity in a rural Neonatal Intensive Care Unit in South India--a prospective study. *Indian J Pediatr* 2012;79:911-5.
101. Vinekar A, Dogra MR, Sangtam T et al. Retinopathy of prematurity



- in Asian Indian babies weighing greater than 1250 grams at birth: ten year data from a tertiary care center in a developing country. *Indian J Ophthalmol* 2007;55:331-6.
102. Patwardhan SD, Azad R, Gogia V et al. Prevailing clinical practices regarding screening for retinopathy of prematurity among pediatricians in India: a pilot survey. *Indian J Ophthalmol* 2011;59:427-30.
103. Sanghi G, Dogra MR, Katoch D, Gupta A. Demographic profile of infants with stage 5 retinopathy of prematurity in North India: implications for screening. *Ophthalmic Epidemiol* 2011;18:72-4.
104. Stahl A, Connor KM, Sapieha P et al. The mouse retina as an angiogenesis model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:2813-26.
105. Sanghi G, Dogra MR, Dogra M et al. A hybrid form of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2012;96:519-22.
106. Turkowsky Incidence of retinopathy of prematurity and its evolution *Rev Peru Pediatr* 2007;60:88-92.
107. Fortes Filho JB, Eckert GU, Valiatti FB et al. Prevalence of retinopathy of prematurity: an institutional cross-sectional study of preterm infants in Brazil. *Rev Panam Salud Publica* 2009;26:216-20.
108. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L et al.; International NO-ROP Group. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development:

- implications for screening programs. *Pediatrics* 2005;115:e518-25.
109. Chen Y, Li X. Characteristics of severe retinopathy of prematurity patients in China: a repeat of the first epidemic? *Br J Ophthalmol* 2006;90:268-71.
110. Gilbert C, Rahi J, Eckstein M et al. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *Lancet* 1997;350:12–14.
111. Hon Phan M, Nguyen PN, Reynolds JD. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Vietnam, a developing middle-income country. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2003;40:208–212.
112. Carden SM, Lan LN, Huynh T. Zone 1 retinopathy of prematurity in a transitional economy: a cautionary note. *Am J Ophthalmol* 2006;141:1128–1129.
113. Chen Y, Li X. Characteristics of severe retinopathy of prematurity patients in China: a repeat of the first epidemic? *Br J Ophthalmol* 2006;90:268–271.
114. Stefani FH, Ehalt H. Non-oxygen induced retinitis proliferans and retinal detachment in full-term infants. *Br J Ophthalmol* 1974;58:490-513.
115. Schulman J, Jampol LM, Schwartz H. Peripheral proliferative retinopathy without oxygen therapy in a full-term infant. *Am J Ophthalmol* 1980;90:509-14.

116. Johns KJ, Johns JA, Feman SS, Dodd DA. Retinopathy of prematurity in infants with cyanotic congenital heart disease. *Am J Dis Child* 1991;145:200-3.
117. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia; a clinical approach. *Med J Aust* 1951;2:48-50.
118. Patz A, Hoeck LE, De la Cruz E. Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasia. I. Nursery observations. *Am J Ophthalmol* 1952;35:1248-53.
119. Ashton N, Ward B, Serpell G. Role of oxygen in the genesis of retrolental fibroplasia; a preliminary report. *Br J Ophthalmol* 1953;37:513-20.
120. Patz A. The role of oxygen in retrolental fibroplasia. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1968;66:940-85.
121. Hay WWJ. Physiology of oxygenation and its relation to pulse oximetry in neonates. *J Perinatol* 1987;7:309-19.
122. Cunningham S, Fleck BW, Elton RA et al. Transcutaneous oxygen levels in retinopathy of prematurity. *Lancet* 1995;346:1464-5.
123. Biglan AW, Brown DR, Reynolds JD, Milley JR. Risk factors associated with retrolental fibroplasia. *Ophthalmology* 1984;91:1504-11.
124. Tin W, Milligan DWA, Pennefather P, Hey E. Pulse oximetry, severe

- retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:F106-F110.
125. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Ko H. Restricted versus liberal oxygen exposure for preventing morbidity and mortality in pretermor low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD001077.
126. Kinsey VE. Cooperative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen. *Arch Ophthalmol* 1956;56:481-543.
127. Gunn TR, Easdown J, Outerbridge EW, Aranda JV. Risk factors in retrolental fibroplasia. *Pediatrics* 1980;65:1096–1100.
128. Aranda JV, Sweet AY. Sustained hyperoxemia without cicatricial retrolental fibroplasia. *Pediatrics* 1974;54:434–437.
129. Kinsey VE, Arnold HJ, Kalina RE et al. PaO<sub>2</sub> levels and retrolental fibroplasia: a report of the cooperative study. *Pediatrics* 1977;60:655-68.
130. Silverman WA. Retinopathy of prematurity: oxygen dogma challenged. *Arch Dis Child* 1982;57:731-3.
131. Szewczyk TS. Retrolental fibroplasia and related ocular diseases: classification, etiology, and prophylaxis. *Am J Ophthalmol* 1953;36:1336-61.
132. Bedrossian RH, Carmichael P, Ritter J. Retinopathy of prematurity

- (retrolental fibroplasia) and oxygen. Clinical study. II. Further observations on the disease. *Am J Ophthalmol* 1954;37:78-86.
133. Bedrossian RH, Carmichael P, Ritter JA. Effect of oxygen weaning in retrolental fibroplasia. *JAMA Arch Ophthalmol* 1954;53:514-8.
134. Gaynon MW, Stevenson DK, Sunshine P et al. Supplemental oxygen may decrease progression of prethreshold disease to threshold retinopathy of prematurity. *J Perinatol* 1997;17:434-8.
135. Seiberth V, Linderkamp O, Knorz MC, Liesenhoff H. A controlled clinical trial of light and retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1994;118:492-5.
136. Wallace DK, Veness-Meehan KA, Miller WC. Incidence of severe retinopathy of prematurity before and after a modest reduction in target oxygen saturation levels. *J AAPOS* 2007;11:170-74.
137. Vanderveen DK, Mansfield TA, Eichenwald EC. Lower oxygen saturation alarm limits decrease the severity of retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2006;10:445-8.
138. Gaynon MW. Rethinking STOP-ROP: Is it worthwhile trying to modulate excessive VEGF levels in prethreshold ROP eyes by systemic intervention? A review of the role of oxygen, light adaptation state, and anemia in prethreshold ROP. *Retina* 2006;26:S18-23.
139. Chen ML, Guo L, Smith LE et al. High or low oxygen saturation and

- severe retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Pediatrics* 2010;125:e1483-92.
140. Vanderveen DK, Mansfield TA, Eichenwald EC. Lower oxygen saturation alarm limits decrease the severity of retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2006;10:445-8.
141. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM. Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2003;349:959-67.
142. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Carlo WA, Finer NN, Walsh MC et al. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010;362:1959-69.
143. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. BOOST II United Kingdom Collaborative Group; BOOST II Australia Collaborative Group; BOOST II New Zealand Collaborative Group, Stenson BJ, Tarnow-Mordi WO, Darlow BA et al. *N Engl J Med* 2013;368:2094-104.
144. Schmidt B, Whyte RK, Asztalos EV et al. Canadian Oxygen Trial (COT) Group. Effects of targeting higher vs lower arterial oxygen saturations on death or disability in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:2111-20.
145. Askie LM, Brocklehurst P, Darlow BA et al. NeOProM Collaborative Group. NeOProM: Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis

- Collaboration study protocol. BMC Pediatr 2011;11:6.
146. Mccolm JR, Fleck BW. Retinopathy of prematurity: causation. Semin Neonatol 2001;6:453-60.
147. York JR, Landers S, Kirby RS et al. Arterial oxygen fluctuation and retinopathy of prematurity in very-low-birth-weight infants. J Perinatol 2004;24:82-7.
148. Glass P, Avery GB, Subramanian KN et al. Effect of bright light in the hospital nursery on the incidence of retinopathy of prematurity. N Engl J Med 1985;313(7):401-4.
149. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early postnatal (<96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2003;(1):CD001146.
150. Higgins RD, Mendelsohn AL, DeFeo MJ et al. Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol 1998;116:601-605.
151. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2003;(1):CD001144.
152. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Moderately early (>3 weeks) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2003;(2):CD001145.

153. Penn JS, Rajaratnam VS, Collier RJ et al. The effect of an angiostatic steroid on neovascularization in a rat model of retinopathy of prematurity in very-low-birth-weight-neonates. *Biol Neonate* 2001;79:9-14.
154. Lawas-Alejo PA, Slivka S, Hernandez H et al. Hyperoxia and glucocorticoid modify retina vessel growth and interleukin-1 receptor antagonist in newborn rabbits. *Pediatr Res* 1999;45:313-317.
155. Weinberger B, Laskin DL, Heck DE, Laskin JD. Oxygen toxicity in premature infants. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002;181:60-7.
156. Phelps DL, Rosenbaum AL, Isenberg SJ et al. Tocopherol efficacy and safety for preventing retinopathy of prematurity: a randomized, controlled, double-masked trial. *Pediatrics* 1987;79:489-500.
157. Kretzer FL, Mehta RS, Johnson AT et al. Vitamin E protects against retinopathy of prematurity through action on spindle cells. *Nature* 1984;309:793-5.
158. Raju TN, Langenberg P, Bhutani V, Quinn GE. Vitamin E prophylaxis to reduce retinopathy of prematurity: a reappraisal of published trials. *J Pediatr* 1997;131:844-50.
159. Johnson L, Bowen FW Jr, Abbasi S et al. Relationship of prolonged pharmacologic serum levels of vitamin E to incidence of sepsis and necrotizing enterocolitis in infants with birth weight 1,500 grams or less. *Pediatrics* 1985;75:619-38.



160. Brion LP, Bell EF, Raghuveer TS. Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2003;(4):CD003665.
161. Mitchell AJ, Green A, Jeffs DA, Roberson PK. Physiologic effects of retinopathy of prematurity screening examinations. Adv Neonatal Care 2011;11(4):291-7.
162. Rush R, Rush S, Nicolau J et al. Systemic manifestations in response to mydriasis and physical examination during screening for retinopathy of prematurity. Retina 2004;24:242-5.
163. Section on Ophthalmology American Academy of Pediatrics; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics 2006;117:572-6.
164. American Academy of Pediatrics. Section on Ophthalmology. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics 2001;108:809-11.
165. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. A joint statement of the American Academy of Pediatrics, the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, and the American Academy of Ophthalmology. Pediatrics 1997;100:273.
166. Fierson WM; American Academy of Pediatrics Section on

- Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2013;131:189-95.
167. Wilkinson AR, Haines L, Head K, Fielder AR. Guideline Development Group of the Royal College of Paediatrics and Child Health; Royal College of Ophthalmologists; British Association of Perinatal Medicine. UK retinopathy of prematurity guideline. *Eye (Lond)* 2009;23:2137-9.
168. Ferrer Novella C, González Viejo I, Pueyo Royo V et al. Screening program for retinopathy of prematurity in Spain. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2013;8:184-8.
169. Grupo de Trabajo Colaborativo Multicéntrico para la Prevención de la Ceguera en la Infancia por Retinopatía del Prematuro. Recomendación para la pesquisa de retinopatía del prematuro en población de riesgo. *Arch Argent Pediatr* 2008; 106:71-6.
170. Moons KG<sup>1</sup>, Royston P, Vergouwe Y et al. Prognosis and prognostic research: what, why, and how? *BMJ* 2009;338:b375.
171. Smith LE, Shen W, Perruzzi C et al. Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. *Nat Med* 1999;5:1390-5.
172. Hellström A<sup>1</sup>, Engström E, Hård AL et al. Postnatal serum insulin-like

- growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics* 2003;112:1016-20.
173. Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1711-8.
174. Löfqvist C, Hansen-Pupp I, Andersson E et. Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulinlike growth factor I. *Arch Ophthalmol* 2009;127:622-7.
175. Robinson GS, Pierce EA, Rook SL et al. Oligodeoxynucleotides inhibit retinal neovascularization in a murine model of proliferative retinopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:4851-6.
176. Shih SC, Ju M, Liu N, Smith LE. Selective stimulation of VEGFR-1 prevents oxygen-induced retinal vascular degeneration in retinopathy of prematurity. *J Clin Invest* 2003;112:50-7.
177. Pérez-Muñuzuri A, Fernández-Lorenzo JR, Couce-Pico ML et al. Serum levels of IGF1 are a useful predictor of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr* 2010;99:519-25.
178. Binenbaum G, Ying GS, Quinn GE et al. Premature Infants in Need of Transfusion Study Group. A clinical prediction model to stratify retinopathy of prematurity risk using postnatal weight gain. *Pediatrics*

2011;127:e607-14.

179. Hellström A, Hård AL, Engström E et al. Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening. *Pediatrics* 2009;123:e638-45.
180. Eckert GU, Fortes Filho JB, Maia M et al. A predictive score for retinopathy of prematurity in very low birth weight preterm infants. *Eye (Lond)* 2012;26(3):400-6.
181. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C et al. The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2006;149:301-307.
182. Binenbaum G, Ying GS, Quinn GE et al. The CHOP postnatal weight gain, birth weight, and gestational age retinopathy of prematurity risk model. *Arch Ophthalmol* 2012;130:1560-5.
183. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Pediatrics* 1988;81:697-706.
184. Good WV, Hardy RJ. The multicenter study of Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP). *Ophthalmology* 2001;108:1013-4.
185. Hardy RJ, Palmer EA, Dobson V et al.; Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Risk analysis of prethreshold

- retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol 2003;121:1697-701.
186. Averbukh E. The evidence supporting the early treatment for type 1 retinopathy of prematurity needs further evaluation. Arch Ophthalmol 2005;123:406.
187. Jalali S, Essuman VA, Thomas R. Clinical application of the revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol 2005;123:407-8.
188. Coats D, Saunders R. The dilemma of exercising clinical judgment in the treatment of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol 2005;123:408-9.
189. Wagner RS, Nelson LB. Treatment of retinopathy of prematurity. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1997;34:75.
190. Payne JW, Patz A. Treatment of acute proliferative retrolental fibroplasia. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1972;76:1234-46.
191. Nagata M, Yamagishi N, Ikeda S. Summarized results of treatment of acute proliferative retinopathy of prematurity during the past 15 years in Tenri Hospital. Nippon Ganka Gakkai Zasshi (Acta Soc Ophthalmol Jpn) 1982;86:1236-44.
192. Hindle NW. Cryotherapy for retinopathy of prematurity to prevent retrolental fibroplasia. Can J Ophthalmol 1982;17:207-12.

193. Kingham JD. Acute retrolental fibroplasia. Treatment by cryosurgery. Arch Ophthalmol 1978;96:2049-53.
194. Mousel DK. Cryotherapy for retinopathy of prematurity. A personal retrospective. Ophthalmology 1985;92:375-8.
195. Tasman W. Management of retinopathy of prematurity. Ophthalmology 1985;92:995-9.
196. Ben-Sira I, Nissenkorn I, Weinberger D et al. Long-term results of cryotherapy for active stages of retinopathy of prematurity. Ophthalmology 1986;93:1423-8.
197. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Three-month outcome. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Arch Ophthalmol 1990;108:195-204.
198. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. One-year outcome--structure and function. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Arch Ophthalmol 1990;108:1408-16.
199. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Arch Ophthalmol 2001;119:1110-8.
200. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Snellen visual acuity and structural outcome at 5 1/2 years after randomization. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Arch

- Ophthalmol 1996;114:417-24.
201. Effect of retinal ablative therapy for threshold retinopathy of prematurity: results of Goldmann perimetry at the age of 10 years. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Arch Ophthalmol 2001;119:1120-5.
202. Dobson V, Quinn GE, Summers CG et al.; Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Visual acuity at 10 years in Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity (CRYO-ROP) study eyes: effect of retinal residual retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol 2006;124:199-202.
203. Palmer EA, Hardy RJ, Dobson V et al.; Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. 15-year outcomes following threshold retinopathy of prematurity: final results from the multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol 2005;123:311-8.
204. Corcóstegui B, Gil-Gibernau JJ. Retinopatía de la prematuridad. In: SL TE, editor. Cirugía vitreoretiniana: indicaciones y técnicas. Madrid; 1999. p 351-368.
205. Bauer CR, Trottier MC, Stern L. Systemic cyclopentolate (Cyclogyl) toxicity in the newborn infant. J Pediatr 1973;82:501-5.
206. Borromeo-McGrail V, Bordiuk JM, Keitel H. Systemic hypertension following ocular administration of 10 per cent phenylephrine in the

- neonate. *Pediatrics* 1973;51:1032-6.
207. Bolt B, Benz B, Koerner F, Bossi E. A mydriatic eye-drop combination without systemic effects for premature infants: a prospective double-blind study. *J Ped Ophthalmol Strab* 1992;29:157–162.
208. Quinn GE, Miller DL, Evans JA et al. Measurement of Goldmann visual fields in older children who received cryotherapy as infants for threshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1996;114:425-8.
209. Quinn GE, Dobson V, Siatkowski R et al.; Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Does cryotherapy affect refractive error? Results from treated versus control eyes in the cryotherapy for retinopathy of prematurity trial. *Ophthalmology* 2001;108:343-7.
210. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Pediatrics* 1988;81:697-706.
211. Hikichi T, Nomiya G, Ikeda H, Yoshida A. Vitreous changes after treatment of retinopathy of prematurity. *Jpn J Ophthalmol* 1999;43:543-5.
212. Nagata M. Treatment of acute proliferative retrolental fibroplasia with xenon-arc photocoagulation. *Jpn J Ophthalmol* 1977;21:436-459.
213. Nagata M, Kobayashi Y, Fukuda H. Photocoagulation for the treatment of the retinopathy of prematurity. *Jpn J Ophthalmol* 1968;



- 22:419-427.
214. Nagata M, Tsuroka Y. Treatment of acute retrolental fibroplasia with xenon-arc photocoagulation. *Jpn J Ophthalmol* 1972;16:131.
215. Uemura Y. Current status of retrolental fibroplasia: Report of the Joint Committee for the Study of Retrolental Fibroplasia in Japan. *Jpn J Ophthalmol* 1973; 21: 366-378.
216. Landers III MB, Semple HC, Rulen JR. Argon laser photocoagulation for advanced retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1990; 110: 429-430.
217. Mc Namara JA, Tasman W, Brown GC, Federman JL. Laser photocoagulation for stage 3+ retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991; 98: 576-580.
218. Landers III MB, Toth CA, Semple HC, Morse LS. Treatment of retinopathy of prematurity with argon laser photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 44-47.
219. Fleming TN, Runge PE, Charles ST. Diode laser photocoagulation for prethreshold, posterior retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1992; 114: 589-592.
220. Mc Namara JA, Tasman W, Vander JF, Brown GC. Diode laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. Preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 1.714-1.716.

221. Hunter DG, Repka MX. Diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1993; 100: 238-244.
222. Capone A, Diaz-Rohena R, Sternberg P et al. Diode-laser photocoagulation for zone 1 threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1993; 116: 444-450.
223. Noonan CP, Clark DI. Trends in the management of stage 3 retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 278-281.
224. González Viejo I, Ferrer C, Pablo LE et al. Tratamiento con láser de diodo en la retinopatía del prematuro. *Arch Soc Españ Oftalmol* 1994; 67: 539-546.
225. Peralta J, Abelairas J, Fonseca A. Fotocoagulación con láser de diodo en la retinopatía del prematuro «umbral». *St Ophthal* 1995; XIV:215-219.
226. O'Keefe M, Burke J, Algawi K, Goggin M. Diode laser photocoagulation to the vascular retina for progressively advancing retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 1995;79:1012-1014.
227. Vanders JF, Handa J, Mc Namara JA et al. Early treatment of posterior retinopathy of prematurity. A controlled trial. *Ophthalmology* 1997;104:1731-1736.
228. White JE, Repka MX. Randomized comparison of diode laser photocoagulation versus cryotherapy for threshold retinopathy of

- prematurity: 3-year outcome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1997; 34: 83-87.
229. Connolly BP, Mc Namara JA, Sharma S et al. A comparison of laser photocoagulation with transscleral cryotherapy in the treatment of threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1998;105:1628-1631.
230. Connolly BP, Ng EY, McNamara JA et al. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 2. Refractive outcome. *Ophthalmology* 2002;109:936-41.
231. Jandek C, Kellner U, Heimann H, Foerster MH. Comparison of the anatomical and functional outcome after laser or cryotherapy for retinopathy of prematurity (ROP). *Ophthalmologie* 2005;102:33-8.
232. Axer-Siegel R, Bourla D, Kremer I et al. Effect of peripheral retinal ablation with cryotherapy versus diode laser photocoagulation on axial length in the growing rabbit eye. *Br J Ophthalmol* 2006;90:491-5.
233. McLoone EM, O'Keefe M, McLoone SF, Lanigan BM. Long-term refractive and biometric outcomes following diode laser therapy for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2006;10:454-8.
234. González Viejo I, Ferrer Novella C, Pueyo M et al. Diode laser photocoagulation in retinopathy of prematurity. *European Journal of Ophthalmology* 1997;7:55-8.

235. Peralta Calvo J, Abelairas Gómez J, Fonseca Sandomingo A. Fotocoagulación con láser de diodo en la retinopatía del prematuro: resultados en 30 ojos. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología 1997;72:31-34.
236. Knight-Nanan DM, O'Keefe M. Refractive outcome in eyes with retinopathy of prematurity treated with cryotherapy or diode laser: 3 year follow up. Br J Ophthalmol 1996;80:998-1001.
237. O'Neil JW, Hutchinson AK, Saunders RA, Wilson ME. Acquired cataracts after argon laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. J AAPOS 1998;2:48-51.
238. Trigler L, Weaver RG, Jr, O'Neil JW et al. Case series of angle-closure glaucoma after laser treatment for retinopathy of prematurity. J AAPOS 2005;9:17-21.
239. Christiansen SP, Bradford JD. Cataract in infants treated with argon laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. Am J Ophthalmol 1995;119:175-80.
240. Christiansen SP, Bradford JD. Cataract following diode laser photoablation for retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol 1997;115:275-6.
241. Lambert SR, Capone A, Cingle KA, Drack AV. Cataract and phthisis bulbi after laser photoablation for threshold retinopathy of prematurity. Am J Ophthalmol 2000;129:585-91.

242. Paysse EA, Miller A, Brady McCreery KM et al. Acquired cataracts after diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2002;109:1662-5.
243. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity. Results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1684-96.
244. Chung EJ, Kim JH, Ahn HS, Koh HJ. Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin) for aggressive zone I retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:1727-30.
245. Travassos A, Teixeira S, Ferreira P et al. Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2007;38:233-7.
246. Quiroz-Mercado H, Martinez-Castellanos MA, Hernandez-Rojas ML et al. Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina* 2008;28:S19-25.
247. Lalwani GA, Berrocal AM, Murray TG et al. Off-label use of intravitreal bevacizumab (Avastin) for salvage treatment in progressive threshold retinopathy of prematurity. *Retina* 2008;28:S13-8.
248. Honda S, Hirabayashi H, Tsukahara Y, Negi A. Acute contraction of the proliferative membrane after an intravitreal injection of bevacizumab

- for advanced retinopathy of prematurity. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2008;246:1061-3.
249. Kusaka S, Shima C, Wada K et al. Efficacy of intravitreal injection of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity: a pilot study. Br J Ophthalmol 2008;92:1450-5.
250. Law JC, Recchia FM, Morrison DG et al. Intravitreal bevacizumab as adjunctive treatment for retinopathy of prematurity. J AAPOS 2010;14:6-10.
251. Martínez-Castellanos MA, Schwartz S, Hernández-Rojas ML et al. Long-term effect of antiangiogenic therapy for retinopathy of prematurity up to 5 years of follow-up. Retina 2013;33:329-38.
252. Wu WC, Yeh PT, Chen SN et al. Effects and complications of bevacizumab use in patients with retinopathy of prematurity: a multicenter study in taiwan. Ophthalmology 2011;118:176-83.
253. Mintz-Hittner HA, Kuffel RR Jr. Intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone II. Retina 2008;28:831-8.
254. Wu WC, Lien R, Liao PJ et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor and related factors after intravitreal bevacizumab injection for retinopathy of prematurity. JAMA Ophthalmol 2015;133:391-7.

255. Kong L, Bhatt AR, Demny AB et al. Pharmacokinetics of bevacizumab and its effects on serum VEGF and IGF-1 in infants with retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:956-61.
256. Tasman W, Borrone RN, Bolling J. Open sky vitrectomy for total retinal detachment in retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1987;94:449–452.
257. Noorily SW, Small K, de Juan E Jr et al. Scleral buckling surgery for stage 4B retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1992;99:263–268.
258. Topilow HW, Ackerman AL, Wang FM. The treatment of advanced retinopathy of prematurity by cryotherapy and scleral buckling surgery. *Ophthalmology* 1985;92:379–387.
259. Greven C, Tasman W. Scleral buckling in stages 4B and 5 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1990;97:817-20.
260. Hinz BJ, de Juan E Jr, Repka MX. Scleral buckling surgery for active stage 4 A retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1998;105:1827–1830.
261. Chong LP, Machemer R, de Juan E. Vitrectomy for advanced stages of retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1986;102:710–716.
262. Trese MT. Surgical results of stage V retrolental fibroplasia and timing of surgical repair. *Ophthalmology* 1984;91:461-6.

263. Trese MT, Droste PJ. Long-term postoperative results of a consecutive series of stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1998;105:992–997.
264. Zilis JD, deJuan E, Machemer R. Advanced retinopathy of prematurity. The anatomic and visual results of vitreous surgery. *Ophthalmology* 1990;97:821–826.
265. Machemer R, deJuan E. Retinopathy of prematurity: approaches to surgical therapy. *Aust N Z J Ophthalmol* 1990;18:47–56.
266. Maguire AM, Trese MT. Lens-sparing vitreoretinal surgery in infants. *Arch Ophthalmol* 1992;110:284–286.
267. Maguire AM, Trese MT. Visual results of lens-sparing vitreoretinal surgery in infants. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1993;30:28–32.
268. Capone A Jr, Trese MT. Lens-sparing vitreous surgery for tractional stage 4 A retinopathy of prematurity retinal detachments. *Ophthalmology* 2001;108:2068–2070.
269. Hartnett EM, Maguluri S, Thompson HW et al. Comparison of retinal outcomes after scleral buckle or lens-sparing vitrectomy for stage 4 retinopathy of prematurity. *Retina* 2004;24:753–757.
270. Joshi MM, Ciaccia S, Trese MT et al. Posterior hyaloid contracture in pediatric vitreoretinopathies. *Retina* 2006;26:S38–S41.



271. Tsukahara Y, Honda S, Imai H et al. Autologous plasmin-assisted vitrectomy for stage 5 retinopathy of prematurity: a preliminary trial. *Am J Ophthalmol* 2007;144:139–141.
272. Wu WC, Dresner KA, Lai M et al. Plasmin enzyme-assisted vitrectomy for primary and reoperated eyes with stage 5 retinopathy of prematurity. *Retina* 2008;28:S75–S80.
273. Wong SC, Capone A. Microplasmin (ocriplasmin) in pediatric vitreoretinal surgery: update and review. *Retina* 2013;33:339–348.
274. Trese MT, Droste PJ. Long-term postoperative results of a consecutive series of stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1998;105:992-7.
275. Prenner JL, Capone A, Trese MT. Visual outcomes after lens-sparing vitrectomy for stage 4A retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2004;111:2271–2273.
276. Lakhanpal RR, Sun RL, Albini TA et al. Visual outcomes after 3-port lens-sparing vitrectomy in stage 4 retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2006;124:675–679.
277. Yu YS, Kim SJ, Kim SY et al. Lens-sparing vitrectomy for stage 4 and stage 5 retinopathy of prematurity. *Korean J Ophthalmol* 2006;20:113–117.
278. Repka MX, Tung B, Good WV et al. Outcome of eyes developing

- retinal detachment during the early treatment for retinopathy of prematurity study. Arch Ophthalmol 2011;129:1175–1179.
279. Singh R, Reddy DM, Barkmeier AJ et al. Long-term visual outcomes following lens-sparing vitrectomy for retinopathy of prematurity. Br J Ophthalmol 2012;96:1395–1398.
280. Carvounis PE, Poll J, Weikert MP et al. Refractive outcomes of lens-sparing vitrectomy for retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol 2010;128:843–846.
281. Hubbard GB, Cherwick DH, Burian G. Lens-sparing vitrectomy for stage 4 retinopathy of prematurity. Ophthalmology 2004;111:2274–2277.
282. Hinz BJ, de Juan E Jr, Repka MX. Scleral buckling surgery for active stage 4A retinopathy of prematurity. Ophthalmology 1998;105:1827–1830.
283. Hartnett EM. Features associated with surgical outcome in patients with stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. Retina 2003;23:322–329.
284. El Rayes EN, Vinekar A, Capone A. Three-year anatomic and visual outcomes after vitrectomy for stage 4B retinopathy of prematurity. Retina 2008;28:568–572.
285. Gilbert WS, Quinn GE, Dobson V et al. Partial retinal detachment at 3

- months after threshold retinopathy of prematurity Long-term structural and functional outcome. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Arch Ophthalmol 1996;114:1085–1091.
286. Choi J, Kim JH, Kim SJ et al. Long-term results of lens-sparing vitrectomy for stages 4B and 5 retinopathy of prematurity. Korean J Ophthalmol 2011;25:305–310.
287. Cusick M, Charles MK, Agron E, et al. Anatomical and visual results of vitreoretinal surgery for stage 5 retinopathy of prematurity. Retina 2006;26:729–735.
288. Kono T, Oshima K. Fuchino surgical results and visual outcomes of vitreous surgery for advanced stages of retinopathy of prematurity. Jpn J Ophthalmol 2000;44:661–667.
289. Hikino S, Ihara K, Yamamoto J et al. Physical Growth and Retinopathy in Preterm Infants: Involvement of IGF-I and GH. Pediatric Research 2001;50:732–736.
290. Borroni C, Carlevaro C, Morzenti S et al.; Italian ROP study group. Survey on retinopathy of prematurity (ROP) in Italy. Ital J Pediatr 2013;39:43.
291. Hesse L, Eberl W, Schlaud M, Poets CF. Blood transfusion. Iron load and retinopathy of prematurity. Eur J Pediatr 1997;156:465-70.

292. Allegaert K, Casteels I, Cossey V, Devlieger H. Retinopathy of prematurity: any difference in risk factors between a high and low risk population? *Eur J Ophthalmol* 2003;13:784-8.
293. González Viejo I, Ferrer Novella C, Pueyo Royo V et al. Is patent ductus arteriosus a risk factor for retinopathy of prematurity. *An Pediatr (Barc)* 2011;74:25-30.
294. Bas AY, Koc E, Dilmen U; ROP Neonatal Study Group. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. *Br J Ophthalmol* 2015 Apr 13. [Epub ahead of print].
295. Austeng D, Källen KB, Ewald UW et al. Incidence of retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks' gestation in Sweden. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1315-9.
296. Hernández M; Orduna C; Bosch V et al. Retinopathy of prematurity in the Murcia region of (Spain). Incidence and severity *Arch Soc Esp Oftalmol* 2008;83:423-428.
297. Aydemir O, Sarikabadayi YU, Aydemir C et al. Adjusted poor weight gain for birth weight and gestational age as a predictor of severe ROP in VLBW infants. *Eye (Lond)* 2011;25:725-9.
298. Flückinger S, Bucher HU, Hellström A et al. The early postnatal weight gain as a predictor of retinopathy of prematurity. *Klin Monbl Augenheilkd* 2011;228:306-10.

299. Löfqvist C, Engström E, Sigurdsson J et al. Postnatal head growth deficit among premature infants parallels retinopathy of Prematurity and insulin-like growth factor-1 deficit. *Pediatrics* 2006;117:1930-8.
300. Zepeda-Romero LC, Hård AL, Gomez-Ruiz LM et al. Prediction of retinopathy of prematurity using the screening algorithm WINROP in a Mexican population of preterm infants. *Arch Ophthalmol* 2012;130:720-3.
301. Löfqvist C, Hansen-Pupp I, Andersson E et al. Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulinlike growth factor I. *Arch Ophthalmol* 2009;127:622-7.
302. Hård AL, Löfqvist C, Fortes Filho JB et al. Predicting proliferative retinopathy in a Brazilian population of preterm infants with the screening algorithm WINROP. *Arch Ophthalmol* 2010;128:1432-6.
303. Wu C, Vanderveen DK, Hellström A et al. Longitudinal postnatal weight measurements for the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2010;128:443-7.
304. Wu C, Löfqvist C, Smith LE et al.; WINROP Consortium. Importance of early postnatal weight gain for normal retinal angiogenesis in very preterm infants: a multicenter study analyzing weight velocity deviations for the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2012;130:992-9.

305. Choi JH, Löfqvist C, Hellström A, Heo H. Efficacy of the screening algorithm WINROP in a Korean population of preterm infants. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:62-6.
306. Sun H, Kang W, Cheng X et al. The use of WINROP screening algorithm for the prediction of retinopathy of Prematurity in a Chinese population. *Neonatology* 2013;104:127-32.
307. Piyasena C, Dhaliwal C, Russell H et al. Prediction of severe retinopathy of Prematurity using the algorithm in a birth cohort in South East Scotland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:F29-33.
308. Eriksson L, Lidén U, Löfqvist C, Hellström A. WINROP can modify ROP screening praxis: a validation of WINROP in populations in Sörmland and Västmanland. *Br J Ophthalmol* 2014;98:964-6.
309. Ko CH, Kuo HK, Chen FS et al. Using WINROP as an adjuvant screening tool for retinopathy of Prematurity in southern Taiwan. *Am J Perinatol* 2015;30:149-54